

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963-1964 — N° 251

Contribution à l'Etude des Troubles Hépatiques engendrés par le Trichloréthylène

THESE

présentée à la

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Claude FIGUÈRES

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 7 Août 1935 à PERPIGNAN (P.-O.)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON
1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Contribution à l'Etude
des Troubles Hépatiques
engendrés par le Trichloréthylène**



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE Membre de l'Institut
Doyen Honoraire	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Doyen	M. J.-F. CIER
Assesseur	M. M. LEVRAT
Assesseur	M. L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

Clinique Urologique	MM. CIBERT
Physique Biologique	PONTHUS
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	(détaché à Beyrouth)
Chimie organique et toxicologie	DECHAUME
Clinique chirurgicale B	CHAMBON
Clinique médicale B	WERTHEIMER
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	PAUPERT-RAVAULT
Clinique médicale C	FROMENT
Chimie biologique et médicale	CROIZAT
Clinique chirurgicale A	ENSELME
Pharmacie galénique	MALLET-GUY
Clinique gynécologique	REVOL
Clinique obstétricale	POLLOSSON
Médecine du travail	PIGEAUD
Clinique médicale A	BOURRET
Hygiène et action sanitaire et sociale	LEVRAT
Botanique et cryptogamie	SOHIER
Clinique chirurgicale C	NETIEN
Chimie analytique pharmaceutique	BERTRAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	BADINAND
Médecine légale et déontologie	DREVON
Parasitologie et pathologie exotique	ROCHE
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie	COUDERT
Clinique ophtalmologie	MOUNIER-KUHN
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	PAUFIQUE
Clinique de pneumo-phthisiologie	THIERS
Clinique traumatologique des membres	BRUN
Clinique carcinologique	CREYSSSEL
Anatomie pathologique	DARGENT
Pathologie générale et expérimentale	GUICHARD
Anatomie	GIRARD Paul
Pathologie chirurgicale	LATARIET
Thérapeutique	PEYCELON
Pathologie médicale	GIRARD Marcel
Physio-Pathologie des voies respiratoires	VACHON
Radiologie	GALY
Clinique des maladies infectieuses	PAPILLON
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	JEUNE
Bactériologie	GONIN
Physiologie et pathologie obstétricales	MONNET
Physiologie B	BANSSILLON
Clinique endocrinologique	CHATONNET
Clinique de chirurgie orthopédique	GUINET
Clinique stomatologique	TRILLAT
Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles	FREIDEL
Matière médicale et législation pharmaceutique	MARION Joseph
Histologie et embryologie	DORCHE
Chimie	DUMONT Louis
Physiologie A	PERROT
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	CIER J.-F.
Clinique de Chirurgie Cardiaque	PERRIN J.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	MICHAUD Pierre
Biologie médicale et pharmacodynamie	X....
	X....

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER
Bactériologie	BERTOYE
Chimie pharmaceutique	COLLET
Clinique de pédiatrie	SARROUY
Climatologie	LACROIX
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS
Neuro-chirurgie	LECUIRE
Médecine générale	REVOL
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN
Pharmacie chimique et Pharmacologie	CIER André
Anatomie pathologique	FEROLDI
Physique biologique	MORET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Chimie biologique	MM. CREYSSEL Roger
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie	GARIN
Electro-Radiologie	PINET
Botanique et cryptogamie	ODDOUX
Chimie analytique	de SOLLIERS
Médecine du Travail	TOLOT
Médecine générale	DESPIERRE
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT
Chirurgie générale	DESCOTES
Pathologie expérimentale	JOUVET
Physique biologique	PEYRIN
Anatomie pathologique	TOMMASI
Electro-radiologie	BUFFARD
Médecine générale et thérapeutique	LEJEUNE
Stomatologie	de MOURGUES François
Maladies infectieuses	NAUSSAC
Chirurgie générale	REBOUILLAT
Pédiatrie	ROMAGNY
Médecine générale	DELAHAYE J.-P.
Anesthésiologie	DELEUZE R.
Electroradiologie diagnostic et thérapeutique	GIRAUD M.
Anesthésiologie	MICHEL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Anatomie	DUROUX
Thérapeutique	BRETTE
Anatomie	BOUCHET
Hématologie	FAVRE-GILLY
Histologie et embryologie	GIROD
Chimie biologique	GRAS
Chimie analytique	MALLEIN
Hygiène	RIFFAT
Biologie médicale et Pharmacodynamie	FAUCON
Physiologie	FLANDROIS
Bactériologie	VIALIER-RAYNARD

AGREGES EN EXERCICE

Obstétrique	MM. BURTHIAULT
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX
Chirurgie générale	GUILLEMIN
Chirurgie générale	JAUBERT de BEAUJEU
Chirurgie générale	MARION Pierre
Médecine générale	PLAUCHU
Médecine générale	PONT
Chirurgie générale	SAUTOT
Médecine générale	TRAEGER
Médecine générale	VIGNON
Ophthalmologie	BONAMOUR
Médecine légale	COLIN
Dermatologie	COLOMB
Chirurgie générale	de MOURGUES Georges
Médecine générale	DEVIC
Obstétrique	DUMONT Martial
Urologie	DURAND
Chirurgie générale	FRANCILLON
Chirurgie générale	SAUBIER
Neuro-Psychiatrie	SCHOTT
Neuro-chirurgie	ALLEGRE
Electro-Radiologie	CHASSARD
Orthopédie	FAYSSÉ
Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD
Médecine générale	GARDE
Ophthalmologie	HUGONNIER
Pneumo-phthisiologie	KALB
Médecine générale	LARBRE
Chirurgie générale	MARET
Médecine générale	MORNEX
Médecine générale	NORMAND
Médecine générale	PERRIN André
Pédiatrie et puériculture	BETHENOD
Stomatologie	DUMAS
Médecine générale	FRIES
Obstétrique	GARMIER
Médecine générale	LAMBERT
Chirurgie générale	MICHOULIER
Médecine générale	NOEL Gilbert
Médecine générale	ROBERT
Orthopédie	SCHNEPP

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur **BOURRET**

Monsieur le Professeur Agrégé **F. TOLOT**

Monsieur le Professeur Agrégé **VIALIER-RAYNARD**

Monsieur le Professeur Agrégé **TRAEGER**

Contribution à l'Etude des Troubles Hépatiques engendrés par le Trichloréthylène

THESE

présentée à la

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Claude FIGUÈRES

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 7 Août 1935 à PERPIGNAN (P.-O.)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON

1963

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES FILS THIERRY ET VINCENT

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BOURRET

Professeur de Médecine du Travail

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille accepter l'expression de toute notre reconnaissance et de notre respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé F. TOLOT

Il a bien voulu nous confier ce travail.

Qu'il veuille trouver ici, avec nos plus vifs remerciements l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé VIALIER-RAYNARD

Il nous a aidé dans ce travail tout au long de son élaboration.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé TRAEGER

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance.

Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer ici notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes*

A Monsieur le Médecin Colonel CAMELIN

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

A Monsieur le Médecin Commandant ROUMAGOUX

*Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes*

A NOS MAITRES DE LA FACULTE' DE MEDECINE,

DES HOPITAUX DE LYON,

ET DE L'HOPITAL MILITAIRE DES GENETTES

Nous tenons à remercier tout particulièrement :

Monsieur le Professeur A. CIER

Professeur de Pharmacie Chimique et Pharmacologie

Pour ses conseils et sa courtoisie à notre égard.

Madame le Docteur CASANOVA

Pour la réalisation expérimentale de ce travail.

INTRODUCTION

Les solvants chlorés dérivés de l'éthylène et plus particulièrement le TRICHLORETHYLENE que nous désignerons tout au long de cet exposé sous le nom de TRI, voient de jour en jour leur champ d'application augmenter dans l'Industrie.

Cette utilisation massive croissante tient d'une part à leurs caractères physiques pratiques, excellents solvants et ininflammabilité avant tout, d'autre part à une toxicité réduite comparativement aux autres solvants chlorés, et aux hydrocarbures benzéniques.

Au fur et à mesure de son application industrielle on s'est demandé si le TRI était dénué de toute toxicité. Initialement on pensait que sa toxicité était négligeable et en 1914 ULMANN considérait ce produit comme atoxique. Mais on s'est rapidement rendu compte qu'il existait une intoxication aiguë caractérisée par une narcose, un coma plus ou moins prolongé pouvant évoluer vers la mort. Les cas d'intoxication chronique furent controversés par les différents auteurs bien que précocement PLESSNER en ait fait état dès 1915.

De 1914 à 1931, 284 cas d'intoxication étaient relevés en Allemagne par STUBER sur lesquels on dénombrait 25 décès. En Grande-Bretagne, BROWNING rapporte de 1938 à 1948, 224 cas d'intoxication dont 10 décès. Aux U.S.A. QUATLAND n'avait répertorié en 1944 que 11 cas d'intoxication grave dont 2 seulement avec issue fatale pour la période s'étalant de 1932 à 1943.

En France de 1947 à 1953 la Statistique de l'Inspection du Travail signalait 219 cas d'intoxication dont 2 mortels. Mais avec juste titre comme le font remarquer VALLAUD et RAYMOND ces indications ne sont qu'un reflet partiel de l'intoxication globale par le TRI, car de nombreux cas ne sont pas diagnostiqués ou déclarés, les statistiques ne faisant par ailleurs uniquement état que des cas ayant donné droit à une indemnisation.

La Législation Française admet que certaines affections imputables aux dérivés chlorés de l'éthylène sont susceptibles de réparation.

Les atteintes envisagées correspondent à la névrite optique, aux conjonctivites, aux dermites chroniques et aux brûlures, aux accidents aigus encéphalitiques.

Toutefois il demeure de multiples inconnues dans les différents troubles organiques et lésionnels engendrés par le TRI.

Parmi les différentes perturbations biologiques et lésions inhérentes à l'action du TRI ou aux produits de son métabolisme sur l'organisme, nous nous efforcerons de rechercher au cours de cet exposé dans quelle mesure le TRI est-il capable de réaliser une atteinte Hépatique.

Le TRI est-il toxique ou atoxique pour le parenchyme hépatique ? Les controverses en cette matière ne manquent pas. Pour certains auteurs JOACHIMOGLU, TAYLOR, HUNTER, STUBER, BROWNING, GONZALES, GRINDEFER, HARTROFT, ... le TRI ne présente pas de toxicité hépatique réelle. Inversement WILCOX, ROHOLM, SEIFTER, DEROBERT, ARMSTRONG, KLEINFELD, FORSSMAN, ...font état de lésions hépatiques.

L'application médicale du TRI a amené des considérations divergentes. En 1936 le TRI est fabriqué à l'état pur sous le nom de TRILENE par l'Imperial Chemical Industry et est utilisé comme analgésique et anesthésique en Chirurgie générale, en Obstétrique, en Neurochirurgie. BRITTAÏN lors d'examens post-mortem systématiques de sujets anesthésiés au TRILENE et décédés de cause neurochirurgicale n'a pas observé de lésions rénales ou hépatiques. HEWER en 1941, puis ELAM en 1942 publient des centaines de cas d'analgésies obstétricales par le TRI sans mentionner d'accidents. GORDON, OSTLERE (1948) après 40.000 anesthésies apportent des conclusions similaires.

Toutefois ARMSTRONG en 1947 expérimentant sur 37 sujets sains, sans antécédents, indique des perturbations des tests de flocculation.

En France lors d'analgésies et d'anesthésies du TRILENE pratiquées en milieu obstétrical, DELECOUR et Madame MARCHAND signalent des insuffisances hépatiques s'étalant sur plusieurs mois après l'analgésie ou l'anesthésie initiale.

Somme toute, le dilemme est important. Le Médecin du Travail devant statuer sur un cas d'intoxication aiguë avec hépato-néphrite et un taux d'acide trichloracétique élevé dans les urines ne discute pas la gravité de l'atteinte hépatique mais est hésitant sur la détermination d'une étiologie toxique indiscutable. En effet les modalités de l'intoxication sont nombreuses. Par ailleurs, l'environnement gravitant autour du trouble hépatique constaté est si complexe qu'il est difficile d'avoir une opinion catégorique et irréfutable sur l'hépatotoxicité du solvant indiqué.

Le problème étiologique est d'autant plus insoluble dans le cadre d'une intoxication chronique supposée. En présence d'un malade présentant un tableau d'insuffisance hépatique dont le cortège dyspepsie, vomissements, céphalées et migraines empoisonne sa vie quotidienne, le médecin est-il en droit d'affirmer l'atteinte hépatique par le TRI ou doit-il l'inclure au sein d'autres étiologies possibles et malheureusement fréquentes : insuffisance hépatique constitutionnelle, dyskinésies biliaires, éthylisme, etc...

Le problème demeure entier et pour essayer d'apporter quelques éclaircissements en ce domaine nous envisagerons successivement :

- les caractères physiques et chimiques du TRI,
- son métabolisme,
- l'Hépatotoxicité Aiguë par Inhalation chez l'Homme,
- l'Hépatotoxicité Aiguë par Ingestion chez l'Homme,
- l'Hépatotoxicité Chronique chez l'Homme,
- l'Hépatotoxicité Expérimentale pratiquée en laboratoire chez l'animal,
- Un apport personnel consistant en une étude des transaminases sériques chez le rat intoxiqué par le TRI.

CHAPITRE I

LE TRICHLORETHYLENE

Découvert par FISHER en 1864, le trichloréthylène a pour formule $\text{H-Cl-C} = \text{CCl}_2$. Il est désigné dans le commerce sous le nom de TRI, TRILENE, TRIOL, TRIELEINE, TRIFUR, BENZINOL, BLACOSOLV, CIRCOSOLV, CECOLENE, WESTROSOL, etc...

PROPRIETES PHYSIQUES

C'est un liquide incolore réfringent d'odeur agréable, son point d'ébullition est 87°. Sa densité à l'état liquide 1,47 à 20° C.

A 20° sa tension de vapeur est de 56 mm de Hg.

Miscible aux solvants organiques généraux, il est à peine soluble dans l'eau (1,2 pour 1000).

La durée relative d'évaporation du TRI est de 3,8 (la durée d'évaporation de l'éther étant prise comme unité).

Excellent solvant des graisses et des huiles, des goudrons, des résines, solvant moindre du soufre, du phosphore, de la paraffine, des cires végétales le TRI n'a aucun pouvoir solvant vis à vis des tanins, du glycol, de la glycérine, de la nitro cellulose et de l'acétate de cellulose.

PROPRIETES CHIMIQUES :

Le TRI n'est ni explosif, ni inflammable à la température ordinaire.

A température élevée et en présence d'un excès d'air, il peut se décomposer en de nombreux produits notamment de l'oxychlorure de carbone ou phosgène, en acide chlorhydrique et en acide dichloracétique.

Il n'attaque pas les métaux usuels à la température ordinaire. Le TRI chaud en présence d'aluminium en poudre se décompose : Réaction de FRIEDEL et CRAFT. Il faut souligner les dangers d'une pareille réaction et l'on conseille l'utilisation de TRI humidifié. Laisse à l'air libre et à la lumière il se décompose progressivement ; actuellement on stabilise le produit par adjonction d'antioxygènes (phénols) ou d'antiacides (amines).

PROPRIETES ANTISEPTIQUES ET MICROBICIDES :

Bien que jouissant durant longtemps d'une action antiseptique et microbicide, ces propriétés sont en fait minimes et d'un intérêt pratique très réduit.

LES APPLICATIONS INDUSTRIELLES :

Ces applications sont multiples et les possibilités d'utilisation vont sans cesse croissant. Nous citerons les plus courantes :

- extractions des huiles et des graisses végétales et animales
- le nettoyage à sec des tissus habituels, le TRI dissolvant instantanément les goudrons, résines, peintures et cambouis. Il permet le nettoyage des tissus en nylon. Par contre certaines fibres sont sensibles, notamment les fibres en chlorure de polyvinyle. Les tissus constitués d'acétate sont sensibles au-dessus de 30° C. d'où leur nettoyage pratiqué à une température inférieure à 20° C.
- dégraissage des pièces métalliques, des cuirs et des peaux.
- préparation de colles, de savons spéciaux,
- utilisation possible comme fluide frigorigène.

LES APPLICATIONS MEDICALES :

Utilisé comme anesthésique général avec un bon coefficient de sécurité il est employé soit mélangé à l'air soit comburé au protoxyde d'azote. Il présente des propriétés analgésiques et en Angleterre il est couramment employé : dans le traitement des syndromes douloureux, en stomatologie, en petite chirurgie, en obstétrique, en Neurochirurgie. Aux U.S.A. en 1934 KRANZ l'avait considéré comme vaso-dilatateur et avait préconisé son emploi dans le traitement de l'angine de poitrine. Par ailleurs, il entre dans la fabrication d'antihelminthiques.

CHAPITRE II

LE METABOLISME DU TRICHLORETHYLENE

1°) - LES VOIES DE PENETRATION :

- La voie pulmonaire constitue la principale voie de pénétration dans l'organisme.
- La voie cutanée qu'explique la liposolubilité du solvant.
- La voie digestive soit accidentellement, soit tentative de suicide.

2°) - LA DISTRIBUTION DU TRICHLORETHYLENE DANS LES TISSUS :

Elle a été étudiée par BRUNING et SCHNETKA sur les rats en 1933 et sur les lapins par GASQ en 1936.

Les concentrations par valeurs décroissantes obtenues s'échelonnent ainsi :

- chez les rats : poumons, appareil gastro-intestinal, foie, cœur, reins.
- chez les lapins : graisse périrénale, cerveau, cœur, foie, poumons.

D'après les travaux de FABRE et TRUHAUT 1952, les organes qui fixeraient le plus de TRI seraient par ordre décroissant les surrénales, les reins, la rate, les poumons, le cerveau et le foie.

Malgré une diversité des résultats indiquée par les auteurs, la lipophilie tissulaire du TRI est indiscutable. SOUCEK, TEISINGER et PAVELKOVA 1952 ont effectué des recherches sur des sujets exposés pendant 5 heures à des taux variables de TRI s'échelonnant de 540 γ à 1306 γ par litre. Ils ont montré que la rétention la plus forte du solvant par l'organisme s'effectue au cours de la pre-

mière minute qui suit l'inhalation ; par la suite, celle-ci tend à diminuer progressivement et à se stabiliser à une valeur donnée. L'organisme retenant 60 % du TRI inhalé.

3°) - LE CATABOLISME DU TRICHLORETHYLENE :

Le premier métabolite identifié fut l'acide trichloracétique.

En 1939 BARETT et JOHNSTON montrèrent que chez le chien une fraction de l'hydrocarbure chloré était transformée suivant une réaction remarquable de « migration du chlore » d'un atome de carbone à l'autre, avec oxydation concomitante en acide trichloracétique : $\text{C Cl}_3 = \text{CO OH}$.

En 1945, POWELL démontra que le même phénomène existait chez l'homme. Considéré initialement comme inoffensif l'acide trichloracétique serait pour KATAYAMA responsable d'effets nocifs sur le foie et sur les différents viscères.

Il faut noter que ce métabolite du TRI peut être éliminé après anesthésie au chloroforme et parfois après exposition au chlorure de méthyle. Ce n'est donc pas un élément spécifique de l'intoxication au TRI et il faut dans certains cas établir une relation de cause à effet avec d'autres produits utilisés de façon simultanée au TRI.

Le second métabolite isolé a été le Trichloréthanol.

BUTLER en 1949 constate que dans l'urine de chien soumis à l'inhalation de TRI on pouvait par hydrolyse à chaud obtenir du trichloréthanol.

Ces deux métabolites dérivent de l'hydrate de chloral préalablement formé au niveau du foie.

En un deuxième temps, au niveau du rein, l'hydrate de chloral :

- par réduction donnerait naissance au trichloréthanol qui lui-même subissant la conjugaison glycuronique donnerait naissance à l'acide urochloralique ou trichloroéthylglucuronique.
- par oxydation formation d'acide trichloracétique.

Le trichloréthanol a été retrouvé dans les urines de sujets intoxiqués par le TRI par SOUCEK et VLACHOVA ; ces deux auteurs ont en 1954 par chromatographie suggéré la formation d'acide monochloracétique $\text{CH}_2 \text{ Cl} - \text{CO OH}$, l'acide monochloracétique

inhibe par blocage du groupement SH la respiration cellulaire et certaines réactions enzymatiques.

4°) L'ELIMINATION DU TRICHLORETHYLENE.

Selon SOUCEK, TEISSINGER et PAVELKOVA (1952), des 60 % de TRI retenus par l'organisme :

19 % sont rejetés par voie pulmonaire.

16 % en moyenne sont rejetés par l'urine sous forme d'acide trichloracétique.

65 % sont métabolisés, la nature de ces métabolites reste encore à préciser.

L'élimination dans les urines de l'acide trichloracétique dont la toxicité a été reconnue expérimentalement comme inférieure à celle du TRI par ALMARK et FORSSMAN en 1951 dure environ une semaine à deux semaines après une seule exposition. Si l'on réalise une intoxication répétée l'acide trichloracétique aurait tendance à s'accumuler dans l'organisme et l'élimination pourrait s'étendre sur trois à cinq semaines.

Selon ELKINS (1954) la concentration urinaire de l'acide trichloracétique atteindrait exprimée en Mg/L à peu près le double de la concentration de TRI dans l'atmosphère.

BARTONICEK en 1961 a étudié l'excrétion du TRI après inhalation chez l'homme. Huit volontaires étaient exposés aux vapeurs de TRI (1,042g/l).

51 % à 64 % du TRI inhalé étaient retenus par l'organisme :

38 % à 49,7 % étaient excrétés dans l'urine sous forme de trichloréthanol.

27,4 % à 35,7 % étaient excrétés dans l'urine sous forme d'acide trichloracétique.

Ces deux métabolites étaient excrétés dans les matières fécales à un taux de 8,4 %.

La sueur recueillie le troisième jour contenait de 0,10 à 1,92 mg/100 ml de trichloréthanol et 0,15 à 0,35 mg/100 ml d'acide trichloracétique.

Dans la salive les concentrations étaient de 0,09 à 32 mg/100 ml de trichloréthanol et de 0,10 à 0,15 mg/100 ml d'acide trichloracétique.

Les opinions sur le mécanisme de la toxicité exacte du TRI varient considérablement, on ne sait pas exactement quel métabolite est responsable de cette toxicité.

Les comparaisons des LD 50 chez différents animaux indiquent dans l'ordre décroissant les toxicités suivantes :

- α) L'acide monochloracétique (inhibiteur des systèmes enzymatiques.
- β) Le trichloréthanol.
- δ) le TRI libre.
- γ. .) L'acide trichloracétique qui est le moins toxique.

Bien que de nombreux travaux aient été effectués on connaît peu de choses sur le métabolisme du TRI chez l'Homme.

5°) INTERET DE L'UTILITE DU DOSAGE DANS LES URINES DE L'ACIDE TRICHLORACETIQUE.

Pour AHLMARK, FORSSMAN, FRIBERG, l'élimination de 100 à 200 mg d'acide trichloracétique par litre, s'accompagne toujours de signes cliniques révélant l'intoxication.

L'élimination de 40 à 50 mg/L peut provoquer de légers troubles. Ces auteurs indiquent comme taux normal 20 mg/L.

L'élimination de l'acide trichloracétique serait pour POWELL maximum au bout de 48 heures et persisterait 10 à 12 jours. D'après FORSSMAN l'acide trichloracétique apparaît comme un indicateur non toxique de l'intoxication au TRI. En pratique on se borne généralement à doser l'élimination urinaire du TRI et de l'acide trichloracétique.

ROCHE, LEJEUNE, RIFFAT ont étudié l'élimination urinaire du TRI et de son dérivé au cours de 4 cas d'intoxication par ingestion de TRI. Le dosage a été effectué d'après la méthode de TRUHAUT pour le TRI, et d'après la méthode de FABRE pour l'acide Trichloracétique.

Le TRI apparaît rapidement dans les urines au cours des 24 premières heures de l'intoxication. Son taux est cependant très bas: 2 mg/litre et disparaît précocement en 3 à 5 jours dans les urines. L'acide trichloracétique par contre présente une courbe d'élimination plus lente et son taux d'élimination va en croissant pour atteindre son maximum du 3ème au 5ème jour, au moment même où le TRI disparaît dans les urines. Le taux de cette élimination est variable mais de beaucoup plus important que celui du TRI ; jusqu'à 1200 mg/L. dans une des observations. Le dosage de l'acide trichloracétique semble donc présenter un intérêt considérable pour faire la preuve de l'intoxication.

FRANT et WESTENDORP du Service Médical des Etablissements PHILIPS à Eindhoven, par des mesures systématiques de la teneur de l'air en TRI, et de la teneur de l'urine en acide trichloracétique ont conclu que les concentrations d'acide trichloracétique dans les urines sont sensiblement parallèles aux taux de concentration du TRI dans l'air.

Le trichloréthanol, de connaissance plus récente s'élimine très lentement dans les urines sous forme de glucuronide.

CHAPITRE III

HEPATO-TOXICITE AIGUE DU TRICHLORETHYLENE CHEZ L'HOMME

GENERALITES SUR LA NOTION D'UNE HEPATO-TOXICITE AIGUE

Parmi les cas d'intoxication aiguë relevés chez l'homme on a observé des faits dénotant une action nocive indubitable du TRI sur le FOIE.

Entre autres nous citerons les cas décrits par : VALLEE-LECLERQ, PIEDELIEVRE, DEROBERT, BERRE et CURRET, GRABER, TARSITANO, etc...

D'autres observations cliniques relatent une évolution favorable : LEHELLE, VIALARD et PETIT-COLOT ; CREYX, LENG-LEVY...

Toutefois surgissent des difficultés dans l'interprétation de l'hépatotoxicité par le TRI du fait d'une interférence avec certaines atteintes hépatiques antérieures ou concomitantes, tels sont les cas de : CARRIE - PERRAULT où l'on note un ictère catarrhal étant survenu un mois auparavant, ALBERNY qui signale une intoxication alcoolique chronique, GERMAIN et MARTY chez un ancien amibien.

C'est pourquoi avant de rattacher des lésions hépatiques à une atteinte par le TRI il convient d'écarter toute autre étiologie toxique ou infectieuse.

Par ailleurs, DUVOIR et DESOILLE dans une « Etude Etiologique et clinique des hépatites Professionnelles » indiquent qu'il faut tenir compte de la susceptibilité individuelle. En effet, sur un grand nombre de sujets soumis dans des conditions identiques à la même intoxication seuls quelques uns seraient atteints. Pour expliquer cette notion de susceptibilité individuelle plusieurs facteurs ont été

invoqués tels que la RACE, le SEXE, l'AGE du sujet, l'ETAT ANTERIEUR du FOIE.

Au cours de ce chapitre nous envisagerons successivement :

- la toxicité hépatique aiguë par inhalation chez l'homme.
- la toxicité hépatique aiguë par ingestion chez l'homme.

HEPATO-TOXICITE AIGUE PAR INHALATION DE TRICHLORETHYLENE CHEZ L'HOMME

La voie pulmonaire est la voie de pénétration habituelle des vapeurs de TRI qui mélangées à l'air ambiant pénètrent dans les poumons, franchissent la paroi alvéolaire et se mélangent dans le sang.

OBSERVATION N ° 1. — VALLEE LECLERC 1935.

Homme pratiquant à l'intérieur d'une cuve de la peinture contenant du TRI. Le deuxième jour il présente des troubles ébrieux. Il regagne son domicile en titubant. Il meurt une heure après dans l'escalier de sa maison.

Lésions : Congestion du cerveau et des viscères.

Gros foie jaunâtre.

Histologiquement l'architecture hépatique est complètement remaniée. Les cellules ne contiennent plus de traces de noyaux et évoquent de par leur structure une dégénérescence graisseuse du foie presque totale.

OBSERVATION N°2. — CARRIE - PERRAULT et BOURDIN 1941.

J... Pierrette 28 ans est amenée à l'hôpital pour ictère grave et subcoma.

Les signes habituels de l'ictère grave sont patents, ictère franc, urines nettement colorées, syndrome hémorragique discret. Les signes nerveux consistent en un subcoma entrecoupé de crises d'agitation sans réactions méningées. L'anamnèse recueillie près de l'entourage apprend que cette femme a commencé il y a un mois un ictère ressemblant à un ictère catarrhal commun.

Elle continua malgré tout à travailler, collant des chaussures au moyen d'une colle à base de TRI, dépourvue de benzol. Malgré les efforts thérapeutiques, l'évolution est fatale au 5ème jour se faisant dans l'hyperthermie et le coma confirmé.

A l'autopsie :

Macroscopiquement le foie est petit, 750 gr environ, de couleur jaunâtre, avec quelques taches rouges donnant l'aspect d'une atrophie jaune aiguë.

Histologiquement : le foie présente de grosses modifications dans son architecture où l'on peut à peine distinguer ce qui fut le pôle hépatique et le pôle portal.

Intense prolifération de petites cellules rondes basophiles à laquelle s'associe une intense pigmentation biliaire.

Au niveau de l'espace sus-hépatique disparition totale et complète de tout trabécule hépatique.

La cellule hépatique n'est plus représentée que par une masse acidophile mal limitée par des parois cellulaires irrégulières et dilacérées. Les noyaux sont le plus souvent absents. Par endroits on voit d'énormes cellules hépatiques à noyaux peu visibles, gonflées de pigments biliaires donnant à la cellule une teinte saumonée. Au fur et à mesure que l'on se rapproche des espaces portes on est frappé par la présence abondante de petites cellules rondes ou ovalaires à noyau très volumineux, très basophiles, à cytoplasme peu important s'agencant en certains endroits en petits canalicules. En somme, aspect de foie ictérique avec lésions d'ictère grave caractérisées par une nécrose du parenchyme.

OBSERVATION N° 3. — DUVOIR - PAUL - GRIFFON - DEROBERT 1942.

R., âgé de 17 ans était occupé à nettoyer des filtres pour gazogène lorsque pris d'un malaise il se serait affaissé sur les cuves de TRI, la tête à quelques centimètres au-dessus du liquide.

Malgré des soins rapides il ne pu être ramené à la vie.

L'autopsie judiciaire donna lieu aux constatations ci-après :

- plaques parcheminées sur les avant-bras et les mains,
- les poumons sont le siège d'un œdème aigu généralisé,
- le péricarde et le foie sont ponctués de taches ecchymotiques.

Histologiquement le foie présente une disjonction des trabécules par un liquide d'œdème. Le cytoplasme des cellules est très modifié, d'aspect coagulé principalement dans la région sus-hépatique. Les espaces portes sont intacts mais présentent une infiltration parfois intense de petites cellules rondes basophiles.

L'analyse toxicologique des viscères a trouvé par valeurs décroissantes :

- 314 mg. de TRI par kg dans le Rein
- 290 mg de TRI par kg dans le Cœur
- 250 mg de TRI par par kg dans le Poumon
- 100 mg de TRI par kg dans le Foie.

OBSERVATION N° 4. — MERVILLE - MARCHAND - ALPHANT (1943).

Le jeune B., P., âgé de 16 ans souleva l'appareil de TRI et pencha la tête sur la cuve. Il aimait en effet respirer l'odeur agréable du solvant et à plusieurs reprises il avait été surpris par ses camarades de travail penché sur l'appareil. Quand ces derniers constatèrent son absence 15 minutes plus tard ils trouvèrent l'apprenti mort penché sur la cuve.

A l'examen médico-légal :

Sujet bien constitué - présentant quelques lésions de pyodermite sur la cuisse gauche et une légère desquamation à la face antérieure du cou.

L'autopsie indique : cœur et vaisseaux normaux - épanchement séreux dans le péricarde - foie macroscopiquement normal et reins congestifs violacés.

Analyse toxicologique indique :

- 272 mg de TRI par kg d'organe dans le foie,
- 43 mg de TRI par kgd'organe dans le rein,
- 14,8 mg de TRI par kg d'organe dans le poumon.

OBSERVATION N° 5. — PIEDELIEVRE - GRIFFON - DEROBERT (1943).

Depuis le 9 août 1942 Monsieur M... était occupé à nettoyer des pièces métalliques dans un bain de TRI. Le 10 août sur les lieux de son travail il présente des céphalées violentes et quitte l'atelier. Pris de malaise sur la voie publique, il est conduit à l'hôpital où il décède quelques heures après.

A l'examen médico-légal on constate :

Une énorme gibbosité dorsale due d'après les renseignements recueillis à un mal de Pott survenu à l'âge de 9 ans.

L'autopsie met en évidence :

- des adhérences pleurales, des lésions de sclérose au sommet du poumon gauche,
- une péricardite séreuse minime,
- une néphrite chronique bilatérale avec atrophie,
- les autres organes sont normaux.

Histologiquement au niveau du foie :

- les trabécules sont dissociés par un liquide d'œdème abondant,
- la cellule hépatique est bien conservée et contient de nombreux pigments biliaires qui teintent sa partie moyenne en jaune. Ces pigments sont surtout nets dans la région sus-hépatique.
- le noyau est intact.

OBSERVATION N° 6. — GERMAIN et MARTY (1947).

Les auteurs relatent un cas d'Hépto-néphrite aiguë mortelle chez un homme de 32 ans, ancien am̃bien. Il travaille pendant 3 heures 1/2 par temps chaud dans une pièce exigüe, pratiquant de la peinture contenant un produit détachant qui se révèle être du trichloréthylène.

Subictère, anurie, albuminurie, cylindrurie, azotémie jusqu'à 5 g. par litre. La mort survient au 10ème jour.

Lésions : Gros reins rouges avec desquamation massive des tubes sécréteurs; quelques cylindres colloïdes, congestion d'ensemble du rein, glomérules sub-normaux, mais prolifération du tissu interstitiel inter-tubulaire.

Foie chamois. Plages de dégénérescence nécrotique autour des espaces de Kiernan et centro-lobulaires. Vacuoles graisseuses dans certaines travées.

OBSERVATION N° 7. — ARMSTRONG (1947),

L'expérimentation est réalisée sur des jeunes soldats de la marine. Ces 35 marins n'ont jamais présenté de troubles hépatiques dans leurs antécédents et en particulier pas d'hépatite virale. La durée de l'anesthésie s'échelonnait de 20 à 95 minutes sous forme de petites inhalations.

Le test de floculation à la céphaline-cholestérol qui était négatif 24 heures avant l'anesthésie était, 24 heures après l'anesthésie :

- pour 27 individus positif de manière non équivoque,
- pour 7 individus, douteux,
- pour 1 individu, négatif.

Au 15ème jour après l'anesthésie au TRILENE tous les tests de Hanger étaient négatifs, ce qui indique une atteinte transitoire du parenchyme hépatique par l'anesthésique utilisé.

L'auteur souligne qu'en aucun cas il n'y eu des signes cliniqués d'atteinte hépatique.

OBSERVATION N° 8. — CREXY, LENG-LEVY (1952).

Deux hommes étaient employés sur un navire à nettoyer un ballast contenant du mazout, ils utilisaient comme agent de nettoyage du TRI. Ils sont admis dans le service étant en plein coma. Le 1er, âgé de 23 ans présente un taux d'urée sanguine à 0,30 g/L jointe à une élévation transitoire des tests de floculation : THYMOL test = 18. Le 2ème malade âgé de 35 ans présente des perturbations de la formule sanguine ainsi qu'un THYMOL test = 24.

Les deux sujets quittent le service en parfait état de santé.

OBSERVATION N° 9 — DEROBERT, CABY, MARTIN, PRADUT (1952).

M, A... 20 ans, Hospitalisée à Corbeil le 31 mars 1951. 15 jours auparavant elle a nettoyé pendant une demi-journée dans un sous-sol mal aéré 40 couvertures au moyen de TRI presque pur.

A l'entrée : Dyspnée intense. Expectoration abondante mousseuse rosée. Amélioration de la dyspnée par le traitement : saignée, transfusion de 500 cc. Anurie presque complète. Le sondage ramène 20 cc d'urine.

Examen de laboratoire : hématocrite 44 %, protides 87 g/l., urée sanguine 4,55 g/l.

Le 1er avril 200 cc d'urine sont ramenés par sondage, le taux d'urée urinaire est chiffré à 12 g/L.

sang	}	urée 7,5 g/L
		chlorures 4,86 g/L

T. A. 16/9,5

On pratique alors une dialyse péritonéale et une exanguino transfusion.

Le 2 Avril : Urines 540 cc/24heures, urée 11 g/L.

sang	}	urée 5,4 g/L
		prothrombine 50 %
		hématocrite 25 %
		protides 76,4 g/L

T. A. 17/9

Le 5 Avril : Urines 300 cc, urée 12 g/L.

La recherche de TRI dans les urines est négative

sang	}	prothrombine 60 %
		hématocrite 18,3 %
		protides 70,5 g/L
		TRI sanguin 10 mg/L

T. A. 20/15.

Le 5 Avril : Dyspnée intense

Urée urinaire 14 g/L

sang	}	prothrombine 60 %
		urée 4,85 g/L

T. A. 15/9,5 pouls petit.

La mort survient à 20 heures dans le collapsus cardio-vasculaire. « L'inhalation prolongée de TRI a provoqué une néphrite azotémique hypertensive mortelle malgré les exanguino transfusions partielles répétées et une dialyse péritonéale prolongée.

A l'autopsie :

Reins volumineux, pâles avec intense décoloration de la corticale. Dilatation kystique de tous les tubes présentant dans leurs lumières des cylindres hyalins, granuleux, hématiques. Dilatation des vaisseaux.

Le Foie est pâle de couleur jaune rosé, présentant à la coupe une dégénérescence accentuée. Au niveau, des espaces de Kiernan, de la veine sus-hépatique il existe des hémorragies associées à une vaso dilatation intense. La dégénérescence des cellules hépatiques est très importante près des espaces porte, plus nuancée près des veines centro-lobulaires. Les noyaux acidophiles sont en pycnose ou parfois, présentent une raréfaction de la chromatine groupée en amas excentriques.

OBSERVATION N^o 10. — DEROBERT, CABY, MARTIN, PRADUT (1952).

M. C... R., 36 ans, décapé de la peinture au moyen de TRI le 19 septembre de 18 heures à 22 heures. Il reprend son travail le lendemain, mais vers 10 heures doit quitter son emploi, rentre chez lui, se couche en proie à des céphalées, vomissements et à des douleurs gastriques. Le 23 septembre : céphalées, douleurs lombaires, oligurie. Toutefois il n'est pas vu par un médecin.

Le 2 Octobre se sentant mieux il désire reprendre son travail, mais le lendemain survient brusquement une insuffisance rénale aiguë associée à une hémopysie. Son hospitalisation est pratiquée le même jour. Il décède le 4 Octobre ; à l'autopsie on observe une hypertrophie rénale avec décoloration de la corticale, Hémorragies importantes dans la médullaire, dilatation des tubuli.

Hépatomégalie avec congestion périvasculaire intense à laquelle s'associe une stéatose discrète. Histologiquement on aperçoit un tissu fibreux qui provoque une dislocation du parenchyme hépatique au niveau des veines sus-hépatiques. Les espaces de Kiernan sont le siège d'hémorragies et de vaso-dilatation intense. Lésée par endroits, la cellule hépatique révèle une nécrose de coagulation associée parfois à une surcharge pigmentaire.

OBSERVATION N^o 11. — DELECOUR, Madame MARCHAND ALPHANT, (1952).

Utilisation de Trilène en obstétrique en tant qu'analgésique et qu'anesthésique.

L'étude porte sur 74 femmes qui n'ont jamais présenté d'affections hépatiques, d'ictère en particulier et qui par ailleurs n'ont jamais reçu d'injections médicamenteuses agressives pour le foie.

Les bilans hépatiques pratiqués avant l'anesthésie étaient négatifs.

Après l'inhalation au trilène :

— dans 9 % des cas aucune atteinte hépatique n'est trouvée,

— dans 91 % des cas par contre on relève des tests d'insuffisance hépatique positifs.

Schématiquement les résultats consignés s'échelonnent comme suit :

1°) la présence des pigments biliaires apparaît rapidement dès les premiers jours, Ils diminuent progressivement mais persistent jusqu'au 4ème mois.

2°) les sels biliaires suivent la même courbe décroissante, de même que l'excès d'urobiline dans les urines.

3°) le test de Hanger devient positif avant le 3ème jour avec une valeur maximum au 10ème jour environ. Au 4ème mois les tests positifs sont encore fréquents.

4°) le thymol test de MAC LAGAN subit la même progression mais avec un certain décalage. Le plus grand nombre de tests positifs se situant aux alentours du premier mois.

« La quantité de trilène inhalée et la durée de l'anesthésie jouent certainement un rôle dans l'apparition de l'insuffisance hépatique, mais de faibles quantités de TRI pendant un laps de temps court peuvent également provoquer les mêmes phénomènes ».

Il semble se confirmer que des micro-doses peuvent chez des sujets prédisposés provoquer des insuffisances hépatiques.

« Le TRI est certainement l'anesthésique qui s'élimine le plus lentement. Il est contre indiqué dans les cardiopathies décompensées et chez les insuffisants hépatiques ».

OBSERVATION N° 12.

SOMMER et TARTRAIS en 1953 relatent un cas d'hépto-néphrite aiguë mortelle par inhalation de TRI chez un ouvrier de l'E.D.F.. Les premiers symptômes survinrent 8 jours après l'intoxication et l'évolution fut fatale malgré les soins prodigués.

OBSERVATION N° 13. — CHRISTIAENS, MARCHAND-ALPHANT, DELECOUR, FONTAINE (1953).

Hépto-néphrite toxique qui a permis d'observer anatomo-pathologiquement des signes d'hépatite oedémateuse avec des zones d'hépatite dégénérative ainsi qu'une hypertrophie des cellules de Kupffer.

Du point de vue humoral la glycémie et la cholestérolémie n'ont pas subi de modifications appréciables.

OBSERVATION N° 14. — MARTY, RENIER, MORAND, ILLES (1955).

Yves G... 27 ans, est hospitalisé après inhalation massive d'un produit du commerce à base de TRI 50 % et Toluène 50 %.

Dans les 6 jours qui suivent l'entrée, s'installe une hépto-néphrite toxique : ictère fébrile à gros foie sensible, hémorragie cutanéomuqueuse, oligurie inférieure à 30 cc/24 heures, l'azotémie s'élève de 0,70 à 4,90 le sixième jour.

L'épuration extra-rénale jugée indispensable est pratiquée du sixième au dixième jour. L'urée totale extraite s'élève à 211 grammes.

Le malade quitte l'hôpital au 80ème jour en bon état général.

Nota : Les bilans hépatiques ne sont pas indiqués par les auteurs.

OBSERVATION N° 15. — Observation recueillie dans le Service du Professeur TRAEGER, Hôpital de l'ANTIQUAILLE - LYON.

Monsieur V... F... âgé de 43 ans a été adressé dans le service le 18 Avril 1960 pour hépato-néphrite toxique.

Antécédents personnels : A l'âge de 7 ans, coxalgie gauche traitée par immobilisation pendant 2 ans, pas de séquelles.

En 1938, Ictère catarrhal bénin pour lequel il a été hospitalisé pendant un mois à Bellevue.

Pas d'antécédent rénaux ; le malade passait chaque année la visite médicale de la Médecine du Travail.

CLINIQUE

L'histoire actuelle a commencé le 13 Avril 1960. Le malade inscrit au chômage depuis 3 mois a aidé à peindre une cuve de mazout pendant 2 heures au cours de la matinée. L'odeur de la peinture était très forte et le sujet était obligé de sortir assez souvent pour respirer. Auparavant un autre ouvrier avait peint la cuve et ne semble pas avoir été malade.

Quelques heures plus tard, dans l'après-midi, le malade a été pris de nausées et de vomissements.

Le Jeudi 14 Avril le malaise persiste avec céphalées et des vomissements biliaires, apparition d'un subictère des conjonctives qui s'est accentué le lendemain.

Le 15 Avril, le malade fait appel à son médecin qui constate l'ictère et demande à voir les urines. Le malade se rend compte alors qu'il n'urine plus.

Le 17 Avril le malade est hospitalisé à St-Étienne où le sondage retire 10 cc. d'urines avec un énorme disque d'albuminé. L'état général est bon, pas de vomissements, pas de céphalées. T.A. = 15/10. Cœur en rythme sinusal. Acidose sans hyperkaliémie. Azotémie à 2,30 g/l.

Le 18 Avril le malade est adressé dans le service. L'anurie persiste, 45 cc. d'urines au cours de la journée. Le malade est conscient et ne souffre plus. A l'examen, l'ictère a disparu, les examens pulmonaire, neurologique sont normaux. T.A. = 12/7. Albumine + + + +.

Le 20 Avril apparition sur l'E.E.G. d'ondes T importantes. La diurèse reprend mais lentement. On pratique le 21 Avril la première E.E.R. qui s'est déroulée en circuit artério-veineux.

Le 25 Avril l'état clinique est très satisfaisant. On n'est seulement surpris par l'apparition d'une poussée hypertensive qui s'est produite durant l'après-midi. Toutefois la tension artérielle est rapidement redevenue normale.

Le 27 Avril l'état clinique est bon ; la diurèse stagne à 120 cc., par contre l'azotémie s'élève lentement.

Le 30 Avril deuxième E.E.R. ; cette deuxième épuration est suivie les jours suivants d'une reprise massive de la diurèse et bien que l'azotémie ne baisse pas sa progression est très lente.

Le 23 Mai le malade va bien. Il reste polyurique sans infection urinaire. L'azotémie reste aux alentours de 0,50 g/l. Il y a une légère anémie. Les cicatrices de l'E.E.R. sont en bon état.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Le 19-4-60 :

Bilirubine directe 1,5 mg %,
Bilirubine indirecte 0,5 mg %,
Fibrinogène 4 go/oo,
Prothrombine 80 %,
Electrophorèse sur papier Albumine 57
 φ 1 Globulines 5,
 φ 2 Globulines 7
 β Globulines 15
 γ Globulines 16

Le 20-4-60 :

Cholestérol 1,80 g/l,
Tests hépatiques
MAC LAGAN 1,70,
HANGER +++
ROUGE COLLOÏDAL 0.

Le 23-4-60 :

Prothrombine 78 %.

Le 25-4-60 :

Bilirubine directe 0,5 mg %,
Bilirubine indirecte 0,3 mg %,
Prothrombine 76 %,
Fibrinogène 7 go/oo.

Le 5-5-60 :

Bilirubine directe et indirecte 0,
Prothrombine 76 %,
Fibrinogène 7 go/oo.

La réaction de FUJIWARA pratiquée sur les urines était positive (confirmation orale par l'Interne en Pharmacie, Monsieur PRIÉUX).

NOUVEAUX SEJOURS HOSPITALIERS

Le malade est revenu plusieurs fois pour bilans de contrôle.

Le 18-7-60 :

Protéines 68 go/oo,
Cholestérol 1,81 g/l,
Prothrombine 78 %,
Tests hépatiques
HANGER ++,
MAC LAGAN 6 U,
ROUGE COLLOÏDAL +++.

Le 3-1-61,

Urée 0,20 g/l.

Albumine 0.

Le 8-9-63, le malade a repris son travail. Bon état général. Persistance d'une petite proteinurie intermittente. Le Compte d'Addis est normal.

Lipidogramme normal,

Cholestérol 2,50 g/l.

KUNKEL Phénol 26^o Vernes,

Burstein 70 div. Meunier.

OBSERVATION N^o 16. — Observation recueillie dans le service du Professeur TRAEGER, Hôpital de l'Antiquaille - LYON.

Monsieur G..., 33 ans, employé dans une imprimerie, utilise le TRI pour le nettoyage des caractères d'imprimerie.

Antécédents : En 1944, poumon collabé au cours des suites d'une peste bubonique. En 1951, durant son service militaire épisode de néphrite azotémique : le malade ne fut pas réformé ce qui rend improbable l'existence de séquelles rénales ; de plus, les examens pratiqués par la suite par la Médecine du Travail n'ont rien décelé de pathologique en ce domaine.

Par ailleurs, le malade avait contracté la diphtérie.

Clinique : Le 14 Février 1963 le malade présente après le repas de midi des vomissements. Il a travaillé toute la matinée en contact avec le TRI. Dans la nuit du 14 au 15 Février apparition de douleurs abdominales et lombaires, de crampes musculaires intenses siégeant aux 4 membres, de température, de sueur, de frissons.

Ces troubles persistent le 15 pour s'amenuiser le 16 au matin ; le malade a poursuivi cependant son travail jusqu'à ce jour.

Le 18 Février 1963, l'oligurie ayant progressivement évoluée vers une insuffisance rénale aiguë, son hospitalisation est pratiquée à l'Hôpital de Villefranche.

SANG :	}	Hématocrite : 43 %,
		R. A. : 44 Vol.
		Urée : 3,04 g/l.
		Glycémie : 1,09 g/l.

Le 19 Février 1963 le malade est adressé à l'Hôpital de l'ANTIQUAILLE dans le service du Professeur TRAEGER.

Le malade présente une insuffisance rénale aiguë, une apyréxie, T.A. à 13/7, réflexes normaux.

Première séance d'épuration extra-rénale le 21 Février 1963 ; apparition d'un clocher thermique à 40 et incoagulabilité temporaire.

Deuxième séance d'E.E.R. le 24 Février 1963, la diurèse reste inférieure à 100 cc., frissons et température à 39^o.

Le 2 Mars 1963 : malade dyspnéique, poumons radiologiquement et cliniquement encombrés, tachycardie ; ce subœdème d'origine cardiaque est amélioré par saignée, oxygène, cédilanide.

Le 4 mars 1963 agitation brutale avec polypnée, température à 39°2, pouls 132, abolition de tous les réflexes, pupilles en myosis, la mort survient dans la soirée.

Examens complémentaires :

Le 19 Février 1963 lipides totaux 8,85 g/L
cholestérol : 2,45 g
KUNKEL phénol 64^e Vernes

Le 20 Février 1963 . Electrophorèse sur papier Albumine 55

α 1 globulines 5,6
 α 2 globulines 12,6
 β globulines 11,6
 α globulines 15,2

Lipidogramme :

α lipoprotéines totales 11,5 %
 β ilipoprotéines totales 88,5 %

Le 21 Février : HANGÉR 0

MAC LAGAN 1,4 U

Rouge colloïdal 0

Le 23 Février : Plombémie inférieure à 10 microgrammes

Le 25 Février : Hypoprothrombinémie 55 %

Le 26 Février : Transaminases SGOT 96 U

Transaminases SGPT 110 U

Hydrocarbures benzéniques 2,04 mg pour mille.

Le 27 Février : G.B. : 20.000, G.R. : 2.350.000, Plaquettes : 87.000.

A l'Autopsie : Reins de volumes normaux

Foie normal

A l'ouverture de la plèvre on recueille 600 cc de liquide citrin.

Bronchite purulente.

Encéphale : pas d'hémorragie méningée.

Le péricarde contient 100 cc de liquide citrin.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Foie : Extraordinaire et schématique Nécrose Centrolobulaire avec disparition totale des travées hépatiques, sans réaction inflammatoire et sans stéatose.

Reins : Très discrète dilatation des tubes distaux mais insuffisante pour dire néphrite tubulo interstitielle.

Minimes prolifération des cellules endothéliales ;

Malgré trois E.E.R., malgré la reprise de la diurèse-400 cc le 27 février. 1800 cc le 4 mars, malgré la chute de l'urée sanguine qui s'amorçait, le malade est mort par syndrome hémorragique dû à l'atteinte du parenchyme hépatique par le produit toxique. Le diagnostic d'hépto-néphrite est retenu et confirmé par la vérification anatomique.

HEPATO-TOXICITE AIGUE PAR INGESTION DE TRICHLORETHYLENE CHEZ L'HOMME

L'intoxication par ingestion est le plus souvent accidentelle. Le TRI étant incolore, mis dans des bouteilles ordinaires, il arrive fréquemment que les ouvriers le prennent pour de l'eau ou une boisson quelconque. Les intoxications par voie digestive dans un but suicidaire sont plus rares.

Dans quelle mesure peut-on affirmer que l'intoxication par voie digestive est plus grave que l'intoxication consécutive à l'inhalation de TRI ? Le problème semble difficile à trancher, toutefois, selon l'hypothèse de BARSOUM et SAAD, la voie digestive facilite l'action hépatotoxique du TRI du fait de la haute concentration de ce produit au niveau du sang de la veine porte.

OBSERVATION N° 17. — LEHELLE, VIALARD et PETIT-COLLOT (1945)

Un homme âgé de 23 ans essaye de se suicider en avalant du TRI. Le goût désagréable l'arrête dès la deuxième gorgée. Il en aurait bu environ 15 cm³ et aurait ressenti une sensation de brûlure au niveau de la bouche et de l'œsophage. Il accuse des malaises après le repas s'accompagnant de vomissements, vertiges, troubles visuels, douleurs gastriques, subictère, le foie déborde de trois travers de doigt les fausses côtes. Apparition d'un syndrome d'Hépatonéphrite, Ictère, gros foie douloureux, hyper coloration des urines, pas de décoloration des matières fécales. Oligurie, urée sanguine : 0.88 g/L. Les jours suivants l'état nauséux s'accroît, l'ictère reste discret et 5 jours après la diurèse est de 3 litres, le taux d'urée sanguine est normal. L'évolution est favorable.

OBSERVATION N° 18. — GRABER en 1950 signale 7 cas d'hépatites par ingestion entraînant des accidents mortels. Il existe une dégénérescence des cellules hépatiques. L'auteur incrimine une action physico-chimique modifiant la perméabilité des membranes cellulaires.

OBSERVATION N° 19. — BERRE et CURRET (1953).

Un ouvrier avale en fin d'après-midi quelques gorgées de TRI. Rapidement s'installent un état ébrié, une somnolence, aggravation progressive avec dyspnée, paralysie et collapsus cardio-vasculaire. La mort survient le lendemain.

Lésions : Foie : congestion des vaisseaux et des capillaires. Stéatose diffuse, dégénérescence des cellules centro-lobulaires avec surcharge pigmentaire, tuméfaction modérée des cellules de Kupffer.

Reins : altérations épithéliales des tubules avec congestion des glomérules.

La réaction de FUJIWARA était positive dans l'urine, le sang et certains viscères.

OBSERVATION N° 20. — RAVINA et Collab. (1954).

Madame L... F..., âgée de 70 ans, absorbe accidentellement un demi-verre de TRI croyant boire du vin. Il apparaît un état pseudo-ébrio qui se transforme très vite

en coma complet avec abolition des réflexes tendineux, cutanés et cornéens. La mort survient le même jour dans le collapsus cardio-vasculaire. Pratiquée douze heures après, l'autopsie montre un foie congestif. C'est un foie de stase avec distension des travées hépatiques. L'architecture du lobule est toutefois respectée.

OBSERVATION N° 21. — RAVINA et Collab. (1954)

Mohamed A..., croyant boire du lithiné absorbe par méprise un verre de TRI. S'apercevant de sa méprise il s'efforce de vomir et boit un demi litre de lait. Admis à l'hôpital dans un état ébrié, il entre dans un coma profond qui va persister 48 heures et s'estomper peu à peu, ne laissant aucun signe neurologique mais donnant une légère perturbation des fonctions hépatiques et rénales comme les examens fonctionnels permettent de le constater.

OBSERVATION N° 22. — TARSITANO (1954).

— Atrophie du Foie par le TRI.

Un ouvrier absorbe une dose non précisée de TRI. Il entre à l'hôpital dans le coma et ne reprend conscience qu'après 3 jours. Il retourne à son travail avec quelques vagues malaises et un peu d'asthénie. Il apparaît alors un syndrome gastro-hépatique progressif avec anorexie, nausées et douleurs épigastriques. Un ictère survient au bout de 3 semaines qui évoluera vers le coma et la mort.

Lésions : Foie atrophié jaune rougeâtre, présentant des zones nécrotiques Néo-capillaires sanguins fortement dilatés. La recherche du TRI se révèle négative dans les différents organes.

OBSERVATION N° 23. — KLEINFELD et TABERSHAW (1954).

Après absorption accidentelle de TRI un homme âgé de 40 ans présente 48 heures après, une hépato-néphrite.

A l'examen ictère et hépato-mégalie sont constatés ainsi qu'une albuminurie persistante accompagnée de cylindres granuleux et hyalins dans le culot urinaire. On note conjointement un tableau d'œdème pulmonaire subaigu.

A l'autopsie nécrose centro-lobulaire du foie, lésions rénales et pancréatite aiguë.

OBSERVATION N° 24. — ALBERNY (1955).

M. T... 54 ans, garçon de bureau, éthylique, absorbe à la suite d'une confusion avec du vin blanc quelques gorgées de TRI (40 à 50 cc, approximativement), après une phase d'ébriété qui dura plusieurs heures survient un coma. Le sujet décède à la 53ème heure de l'intoxication dans un tableau d'œdème aigu du poumon accompagné de stéatose hépatique.

A l'autopsie nécrose centro-lobulaire du foie, lésions rénales et pancréatite tance et de volume normaux, seule sa couleur est à peine modifiée, légèrement jaunâtre. La section ne montre pas de processus cirrhotique évident.

Histologiquement : Au niveau du foie il existe « une stéatose importante réalisant des bulles graisseuses de tailles variées mais souvent très grandes. Dans ce cas le noyau est refoulé à la périphérie, dans une étroite bande cytoplasmique. Les cellules contenant les enclaves graisseuses ne présentent pas d'altérations nécrotiques, le noyau n'est pas pycnotique, le cytoplasme restant a conservé une

basophilie normale. Le tissu interstitiel hépatique est pratiquement normal. Dans les canalicules biliaires on trouve quelques thrombi.

Un grand nombre de cellules ont conservé toutefois un aspect normal.

Analyse toxicologique :

Quantité globale de TRI dans le sang : 166 mg/Litre.

Quantité globale de TRI dans les urines : 200 mg/Litre.

OBSERVATION N° 25. — ROCHE, LEJEUNE, RIFFAT (1958).

Ces auteurs font état de 7 cas d'intoxication par le TRI comprenant 5 cas par ingestion, 2 cas par inhalation. Dans l'observation N° 1 il s'agit d'une femme âgée de 22 ans qui a ingéré 150 cc de TRI, elle a présenté un coma qui a duré 5 jours. Dans l'observation N° 5 un homme âgé de 24 ans absorbe 250 cc de TRI et sombre dans le coma pendant 39 heures. Aucun des cas rapportés n'a provoqué la mort. Ces auteurs signalent l'absence de manifestations cliniques et de séquelles hépatiques et rénales. Les bilans hépatiques ne sont pas mentionnés.

OBSERVATION N° 26. — TARRAGANO (1958).

Il s'agit de trois cas d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle ayant entraîné un coma profond.

Les 2 premiers cas relatés sont survenus chez 2 sujets éthyliques ayant respectivement 60 et 59 ans, le 3ème cas chez un sujet Nord-Africain. Au cours du coma aucune manifestation clinique ou biologique d'atteinte hépatique n'a été mise en évidence. Les 2 premiers malades quoique éthyliques avérés n'ont pas présentés de séquelles au cours de l'évolution favorable.

OBSERVATION N° 27. — BARTHE (1959)

M. G... âgé de 39 ans, garçon de laboratoire est découvert sur les lieux de son travail dans le coma. Monsieur G... avait absorbé par erreur une dose non déterminée de TRI qui fut chiffrée approximativement entre 100 et 200 cc.

A l'entrée, coma carus avec hypotonie généralisée, pouls 120, T.A. 7,5/5 T. à 40° C.

Etat biologique : Urée sanguine 0,90 mg/L.

R. A. 33 volumes

K. 210 mg.

Progressivement s'installent polypnée, encombrement trachéobronchique le malade est trachéotomisé et placé sous respiration assistée. De bout en bout l'élimination du toxique est suivie par le dosage de l'acide trichloracétique dans les urines.

Une exploration fonctionnelle complète ne laisse persister que des troubles de la proconvertine et la proaccéléline. Fait important à aucun moment il n'a été noté de présence de TRANSAMINASES.

Deux mois après sa sortie du service, le malade revient pour asthénie et troubles douloureux épigastriques.

Les tests hépatiques montrent alors Hanger +

Prothrombine 75 %

Cholestérol 1,99 g/Litre.

OBSERVATION N° 28. — GIACOMINI (1963)

A propos de 10 cas d'intoxication aiguë par ingestion de TRI, observés au centre de réanimation de l'hôpital Claude Bernard, l'examen clinique des malades a révélé :

— une hépatomégalie chez 3 d'entre eux, mais il s'agissait d'éthyliques chroniques avérés et l'hépatomégalie semblait alors préexister à l'intoxication.

— Aucun cas d'ictère ou de subictère n'a été constaté.

— les urines et les selles ont toujours été de coloration normale.

Les tests fonctionnels suivants ont été pratiqués : protides totaux, albumine et globulines, cholestérol total et estérifié, test de GROS, thymol test, taux de prothrombine, bilirubine, fer sérique.

RESULTATS

Les protides totaux étaient inférieurs à 55 g/l dans 2 cas seulement, normaux ailleurs.

Le rapport sérine/globuline était abaissé à 0,94 dans un seul cas.

Le rapport d'estérification du cholestérol était normal chez tous les malades.

Les réactions de floculation ont toujours donné des résultats normaux.

Un seul malade a présenté un abaissement du taux de prothrombine à 50 % mais il s'agissait encore d'un éthylique chronique.

« En conclusion dans aucune de nos observations nous n'avons constaté d'insuffisance hépatique ni cliniquement ni biologiquement.

Les quelques anomalies constatées peuvent être mises au compte de l'éthylisme chronique de 3 de ces malades ».

CHAPITRE IV

HEPATO-TOXICITE CHRONIQUE DU TRICHLORETHYLENE CHEZ L'HOMME

La possibilité de perturbations hépatiques dues à une intoxication chronique par le TRI est fortement discutée.

En effet, il est mal aisé d'établir un rapport causal entre une imprégnation prolongée par le TRI et la survenue de troubles hépatiques le plus souvent limités à une hépato-mégalie discrète associée à des troubles dyspeptiques minimes. Les résultats apportés par la littérature sont divergents.

— YOSHIYA 1952 a trouvé une élimination augmentée de coproporphyrine et d'urobilinogène.

— YAMAGA 1953 dans une statistique chez trente-deux ouvriers a constaté une augmentation de l'azotémie et des phosphatases alcalines.

OBSERVATION N° 29. — GRISLER, CAPELLINI (1954).

Chez dix-neuf ouvriers, ont noté une hépato-mégalie modérée relativement fréquente, une hypergamma globulinémie ainsi que la positivité de certaines réactions colloïdales du sérum. Ils concluent que les lésions hépatiques provoquées par une exposition prolongée au TRI sont en général légères et ne se manifestent de façon tangible qu'en cas d'une absorption anormale de cette substance.

OBSERVATION N° 30.

ROSENMUND (1955) rapporte une étude sur cinquante sujets comprenant 49 hommes et une femme dans la moyenne d'âge est de 43 ans. La durée pendant laquelle ces sujets étaient en contact avec le TRI s'échelonnait de 1 mois à 15 ans pour une valeur moyenne de 3 ans à 9 mois.

Sur les cinquante ouvriers seuls 2 d'entre eux n'ont jamais présenté de troubles. Les plaintes des troubles ressentis par les ouvriers ont été soit exprimées

spontanément, soit décelées après interrogatoire du médecin. La plupart des valeurs obtenues ne s'écartent que peu de la norme.

Chez 10 % des ouvriers les modifications des tests biologiques sont telles que l'on peut soupçonner une diminution fonctionnelle du foie. Les auteurs estiment que l'ensemble des résultats obtenus ne permet pas de conclure à une relation causale entre le contact avec le TRI et une affection hépatique.

OBSERVATION N° 31. — PARMEGGIANI 1956.

Observation clinique d'un cas d'intoxication chronique au TRI. Ouvrier de 29 ans dont le métier consiste depuis deux ans en l'extraction par le TRI des graisses contenues dans les déchets et les os de porcs.

Apparition progressive de lassitude, de céphalées de troubles dyspeptiques et de vomissements. Cinq mois après l'apparition de ces premiers symptômes survinrent des douleurs abdominales avec des selles diarrhéiques, des douleurs névralgiques siégeant aux quatre membres, amaigrissement de 10 kilos. L'état clinique est caractérisé par les altérations neurovégétatives et la fièvre opiniâtre.

Examens de laboratoire :

Acide trichloracétique urinaire 8 jours après l'arrêt du travail : 14,4 mg/l ; bilirubinémie : 0,60 mg ; taux de prothrombine 71 %.

PARMEGGIANI souligne la bénignité des troubles hépatiques en rapport avec la gravité de l'intoxication chronique au TRI.

OBSERVATION N° 32.

GRANDJEAN (1956) étudiant l'exposition au TRI dans l'industrie mécanique a observé chez 50 ouvriers des troubles fréquents, vertiges, émotivité, palpitations, insomnies ;

- dans 36 % des cas, troubles neuro-végétatifs,
- dans 34 % des cas, troubles psycho-somatiques,
- dans 10 % des cas, légère altération de la fonction hépatique.

OBSERVATION N° 33. — SAVICEVIC, KENDAJELIC (1957).

Recueil du 12ème Congrès International de Médecine du Travail en 1957.

Ces auteurs ont déterminé chez 28 ouvriers travaillant depuis 5 mois en atmosphère polluée :

- 8 réactions de Weltmann +
- 6 THYMOL test +
- 6 ouvriers avaient un foie augmenté de volume.

OBSERVATION N° 34. — LACHNIT et G. BRICHTA (1958).

Les tests hépatiques (épreuve de labilité colloïdale du sérum et épreuves d'élimination des colorants) sont pratiqués sur une collectivité de 22 travailleurs (15 femmes et 7 hommes).

Les tests pratiqués n'ont jamais révélé l'existence d'altérations hépatiques sauf lorsque ces ouvriers avaient une hépatite chronique ou une cirrhose alcoolique.

OBSERVATION N° 35. — GUYOTJEANNIN, Mme Van STEENKISTE (1958).

Leur étude porte sur 18 ouvriers travaillant depuis quelques mois ou le plus souvent depuis quelques années en atmosphère polluée. Cette recherche est pratiquée chez des sujets indemnes de toute affection hépatique antérieure et exempts de toute imprégnation éthylique.

De leurs conclusions on peut retenir que si certains tests de floculation sont rarement perturbés, les chiffres souvent ANORMAUX des lipides totaux, des acides gras insaturés, des réactions de KUNKEL au phénol et des pourcentages augmentés des β lipoprotéines, des protéinogrammes et des lipidogrammes témoignent d'un trouble du métabolisme des lipides chez les sujets respirant d'une façon continue les vapeurs de TRI.

Cette étude d'après les auteurs mériterait d'être complétée par d'autres examens : phospho-aminolipidogramme, dosage des graisses neutres, numération des hémococonies, réaction de BURSTEIN au sulfate de dextrane ou à l'héparine, réaction aux saponiums, etc...

OBSERVATION N° 36. — J. PERRET (1963).

« La Radiotechnique » à Caen utilise essentiellement le TRI aux fins de dégraissage de pièces métalliques et à priori en dehors de quelques dermatoses banales, le TRI tel qu'il est utilisé et capté, ne devrait pas donner de gros soucis au médecin du Travail. Or les ouvriers travaillant dans le même atelier se plaignent de petits troubles tels que dyspepsies avec somnolence, céphalées ou vertiges, qu'il était difficile d'imputer d'emblée au TRI puisque le taux de ce dernier dans l'atmosphère oscillait entre 19 et 65 ppm (100 ppm étant pour les expositions répétées, le maximum de concentrations tolérable admis en France).

Le dosage du taux d'acide trichloracétique dans les urines était assez élevé variant de 135 mg/L. à 325 mg/L, alors que suivant AHLMARK et FORSSMAN son excrétion urinaire ne doit pas dépasser 20 mg/L.

Devant ces résultats un peu surprenant un système de rotation des ouvriers fut décidé et ils n'étaient plus en contact avec le TRI qu'un jour sur trois. Les taux baissèrent alors de moitié en 2 mois, puis après 3 mois il n'y avait plus de trace du produit de transformation métabolique.

On peut faire les remarques suivantes :

- 1) Bien que la teneur du toxique dans l'atmosphère ait été négligeable, les sujets étudiés n'en ont pas moins présenté un taux élevé d'acide trichloracétique dans leurs urines ;
- 2) Ces ouvriers accusaient de légers troubles généraux ;
- 3) Pour notre étude un sujet soustrait immédiatement du risque met environ 3 mois pour éliminer totalement le métabolite.

Que retenir de tout cela ? D'une part que la discussion reste ouverte entre toxicologues et que cet exposé peut être une pièce versée au dossier de l'une ou de l'autre partie. D'autre part, que l'intoxication chronique semble être une réalité toxicologiquement et cliniquement.

OBSERVATION N° 37. — JAMES 1963.

Un homme âgé de 31 ans travaille dans une entreprise de galvanoplastie. Il travaille dans une pièce contenant deux cuves de TRI. Avant de revêtir les plaques métalliques de chrome il les suspend au-dessus du TRI chaud.

Les récipients étaient nettoyés une fois par semaine par grattage de la boue. En 1948 il fut hospitalisé 2 jours : il dit avoir mis les pieds dans la cuve pour son nettoyage. Son directeur le réprimanda, lui rappelant que les cuves étaient munies de petits orifices de nettoyage situés à la base des cuves. Quelques années plus tard on le trouva à nouveau dans une cuve, très conscient, on lui rappela que ses actes étaient contraires aux règles de sécurité. Parfois on l'a vu penché au-dessus des réservoirs pleins pendant une durée approximative de 10 minutes sans qu'il ait aucune raison de le faire. Décède en 1957.

A l'autopsie : les bronchioles contenaient un épais mucus. On observe un gros cœur et un gros foie, les autres organes sont macroscopiquement normaux. Microscopiquement le foie présentait de nombreux foyers de dégénérescence graisseuse. Les sections de myocarde, cerveau, et reins apparurent normales.

Chimiquement les résultats furent les suivants :

- 7,1 mg de TRI au total dans le foie
- 14,9 mg de TRI dans l'intestin
- 19,9 mg de TRI dans l'estomac
- 55,5 mg d'acide trichloracétique pour 100 ml dans les urines.

OBSERVATION N° 38

Nous disposons d'un champ d'observation privilégié. Dans un atelier de dégraissage de pièces métalliques, des ouvriers sont soumis à un risque professionnel certain, et à peu près défini, et surveillés depuis plusieurs années. Les opérations de dégraissage sont effectuées dans 3 machines de grandes dimensions. L'une verticale (type UDAPEC), les 2 autres horizontales (type PERRIER) ; les pièces dégraissées sont disposées sur des chaînes et trempent dans le TRICHLORETHYLENE chauffé à 87° : elles sont ensuite séchées par soufflage à l'air comprimé.

Des prélèvements dans l'atelier, en 1954, avaient montré des taux supérieurs aux limites tolérables : 0,9 à 3 mgr de TRICHLORETHYLENE par litre d'air.

Les éliminations urinaires d'acide trichloracétique, mesurées chez 17 ouvriers pendant 5 années consécutives, avaient constamment été trouvées élevées avec des chiffres moyens de :

- 505 mgr/Litre - 1954
- 232 mgr/Litre - 1955
- 227 mgr/Litre - 1957
- 219 mgr/Litre - 1958

Ces ouvriers s'étaient plaints à plusieurs reprises de malaises caractéristiques. On avait la preuve toxicologique et biologique d'une imprégnation toxique nette, chronique ou du moins prolongée. D'importantes difficultés avaient été rencontrées par l'amélioration des conditions de travail, ce qui explique la durée du risque professionnel.

En 1962, 12 ouvriers de cet atelier, présents depuis le début de l'expérience, ont subi une batterie d'examen destinés à mettre en évidence d'éventuelles perturbations hépatiques :

dosage de la prothrombine,

dosage du cholestérol,

dosage des protéines plasmatiques avec rapport Sérines/Globulines, électrophorèse sur papier, test de floculation du sérum.

Nous regrettons de n'avoir pu mesurer la B.S.P. qui demande au moins 2 prélèvements de sang et qui était plus difficile à réaliser à l'usine.

Tous les examens pratiqués ont été négatifs. Ces résultats normaux vont avec la négativité de l'examen clinique. Ils confirment simplement qu'aucun des ouvriers exposés n'a présenté de dommage hépatique appréciable, bien qu'ayant subi une imprégnation toxique certaine et prolongée.

Ces résultats sont peu nombreux : de plus, la signification des examens pratiqués est assez relative. Les tests de floculation, l'électrophorèse, mesurent plus des perturbations de l'équilibre des protéines que l'atteinte hépato-cellulaire ; il faut une défaillance sévère des cellules hépatiques pour abaisser les sérines ou la prothrombine. Les tests utilisés sont donc indirects ou grossiers.

On peut cependant affirmer que l'examen clinique et les examens biologiques pratiqués étaient normaux.

CHAPITRE V

HEPATO-TOXICITE EXPERIMENTALE DU TRICHLORETHYLENE CHEZ L'ANIMAL

LES DIFFICULTES DE L'EXPERIMENTATION

Expérimentalement l'action du TRI sur le Foie a donné lieu à des résultats divergents.

Certains auteurs rapportent des lésions hépatiques s'échelonnant de la simple congestion du parenchyme hépatique à la dégénérescence graisseuse. - CASTELLINO (1932), FIESSENGER et LOEPER (1941), SEIFTER en 1944, ORTH et GILLEPSIE (1945) etc...

D'autres expérimentateurs font état de résultats négatifs : LEHMANN (1911), JOACHIMOGLU (1921), NEBULONI (1929), MULLER, TAYLOR (1936), GRINDEFER (1937), HUNTER (1949).

Ce double courant d'opinions divergentes laisse quelque peu sceptique et l'on est en droit de se demander si les modalités de l'expérimentation avec tous les aléas qu'elle comporte, n'entrent pas en ligne de compte de façon prépondérante.

Les facteurs invoqués sont multiples et il conviendra de considérer de manière précise les facteurs ci-après avant de tirer des conclusions trop hâtives :

1°) - La pureté du produit employé.

De nombreuses impuretés sont mélangées au TRI :

— Tétrachlorure de carbone, tétrachloréthylène, dichloréthylène, dichloréthane, tétrachloréthane, hexachloréthane, hexachlorobutane, tétrachlorure de vinyle...

Le toxique associé le plus intéressant est le tétrachlorure de carbone qui, on le sait, est le principal agent des anuries toxiques.

Pour CROSNIER, RICHEL, LISSAC le tétrachlorure réalise :

— une anurie presque totale 50 à 100 cc par 24 heures, un léger subictère conjonctival, une hépatomégalie modérée, lisse, peu douloureuse, les altérations histologiques hépatiques sont presque constantes, mais dans la plupart des cas ne s'extériorisent ni biologiquement ni cliniquement.

La deuxième impureté susceptible d'engendrer une hépatomégalie est le tétrachloréthylène. ROWE et ses collaborateurs ont soumis des animaux à des concentrations variables de vapeur de tétrachloréthylène 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 6 mois :

Concentration de 2500 ppm - 17 mg/Litre :

Rats : quelques vacuoles graisseuses dans le foie,

Lapins : légère dégénérescence hépatique,

Cobaye : augmentation de volume du foie, dégénérescence graisseuse modérée.

Concentration de 1600 ppm - 10,9 mg/Litre :

Rats : augmentation de volume du foie et des reins, pas de lésions histopathologiques,

Cobayes : légère dégénérescence graisseuse centrale du foie.

Concentration de 400 ppm - 2,72 mg/Litre :

Rats : pas de lésions histopathologiques,

Lapins : Aucun trouble,

Cobayes : Légère dégénérescence graisseuse du foie.

— Le dichloréthylène est le plus dangereux des dérivés chlorés de l'éthylène.

SPENCER et ses collaborateurs chez des animaux morts d'intoxication aiguë mentionnent un allongement du temps de coagulation, une augmentation des phosphatases du sérum et des lipides hépatiques. A une concentration de 400 ppm, une stéatose hépatique survient chez le singe.

— Le tétrachloréthane est considéré depuis FIESSENGER comme extrêmement toxique, il est susceptible de déterminer une hépatonéphrite.

— MATRUCHOT (1939) a défini le rôle des impuretés du TRI par l'expérience suivante : Un groupe A de cobayes est placé dans une atmosphère de TRI pur de 200 mg/Litre durant 40 minutes.

Un deuxième groupe B de cobayes est placé dans les mêmes conditions dans une atmosphère de TRI impur.

Les observations suivantes sont faites : les cobayes du groupe A reprennent au bout de 24 heures une activité normale, tandis que les cobayes du groupe B présenteront une issue fatale les jours suivants.

— ELKINS attribue la discordance relative aux résultats des travaux Américains et Allemands aux impuretés toxiques contenues dans les TRI fabriqués en Allemagne.

2°) - la décomposition graduelle du produit.

Même purifié, le TRI exposé à la lumière, a une lumière vive et dans diverses conditions se décompose en oxyde de carbone, chloroforme, acide chlorhydrique, phosgène (Observation de THURESSON-FOLKE) dichloracétylène.

3°) - Les stabilisateurs incorporés.

4°) - L'espèce animale utilisée par l'expérimentateur :

ADAMS, SPENCER, ROWE, MAC COLLISTER et IRISH définissent la sensibilité au TRI suivant les espèces animales utilisées. Ils ont soumis quatre espèces animales différentes à des concentrations variables de vapeur. Les concentrations de TRI les plus élevées en l'absence de tout effet nocif s'échelonnent comme suit : singe : 400 ppm, rat et lapin : 200 ppm, cobaye : 100 ppm.

5°) - L'âge et le sexe pour une race donnée.

L'influence du sexe a été soulignée par HARRISON et MALLOW.

6°) - Les affections intercurrentes : hépatites virales.

7°) - Les modalités d'alimentation.

Possibilités de carences : en acides aminés, vitaminiques, etc...

8°) - Les modalités de l'expérimentation :

— Durée de l'intoxication,

— Concentration de TRI,

— Voies d'administration : pulmonaire, digestive, cutanée, avec la possibilité d'une association.

HEPATO-TOXICITE AIGUE EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL

Du fait d'une possibilité de susceptibilité variable selon les espèces animales, nous adopterons la classification ci-après correspondant à une expérimentation déterminée pour un animal donné :

1°) - chez le lapin :

En 1926, CARRIEU note du point de vue anatomo-pathologique des lésions congestives diverses au niveau des viscères avec une dégénérescence graisseuse du foie. En 1932, CASTELLINO n'observe pas de lésions hépatiques et constate uniquement une élévation de la glycémie et de la cholestérolémie. DERVILLEE, NUN et CASTET en 1938 administrent de fortes doses de TRI chez le lapin. A l'examen, le foie présente quelques lésions de dégénérescence granuleuse et vacuolaire, ces constatations étant aussi bien obtenues par ingestion que par inhalation. Ils obtenaient un accident mortel pour les doses de 3 à 4 cc de TRI par kilo de poids. Les modifications humorales indiquées par CASTELLINO ne purent être retrouvées. Ces auteurs soulignent « le moindre retentissement du TRI sur le parenchyme hépatique à l'encontre de ce que l'on observe avec le tétrachlorure de carbone.

MAC CORD a défini le seuil de narcose chez le lapin évalué à 500 ppm. DELECOUR et Madame MARCHAND ALPHANT en 1952 ont pratiqué des analgésies chez la lapine gravide. L'analgésie s'étale sur une heure trente pour 6 cc de Trilène ou sur 2 heures pour 10 cc. L'analgésie est pratiquée de façon intermittente toutes les minutes. L'examen anatomopathologique du Foie met en évidence une disposition lobulaire très nette. « La veine sus-hépatique est congestive et gorgée d'hématies. Pas de sclérose des espaces portes. Au centre du lobule hépatique les travées sont bien respectées. Mais on note un léger élargissement des espaces trabéculaires. Il existe un gonflement de la cellule avec aspect spumeux et vacuolaire du cytoplasme. Les noyaux sont intacts. Par îlots on note des signes de dégénérescence cellulaire. Ces zones n'ont pas de topographie bien précise. Hypertrophie des cellules de Kupffer. Il existe donc des signes d'hépatite dégénérative insulaire, mais peu nombreux ».

D'autres animaux ont subi des inhalations de TRI dans les mêmes conditions expérimentales. Les examens histopathologiques ont montré des lésions analogues quel que soit le temps d'exposition.

Il semble bien démontré que le terrain joue un grand rôle dans les lésions du couple hépato-rénal, puisque la durée d'analgésie et la quantité du produit paraissent peu en cause.

2°) Chez le chien :

En 1929, chez les chiens soumis à des narcoses répétées ou à des injections sous-cutanées MEYER trouve des infiltrations hépatiques.

En 1934, HERZBERG constate une infiltration grasseuse du foie. BARSOUM et SAAD dans une étude comparée de la toxicité du TRI et du chloroforme (toxicité réalisée par voie I.V.) constatent une infiltration grasseuse du foie. Les doses les plus faibles ont été de 90 mg/kg pour le chloroforme et 150 mg/kg pour le TRI.

3°) - Chez le rat :

En 1938 BARRET, MAC LEAN, CUNNINGHAM ont montré que l'intoxication aiguë par le TRI n'a aucune action notable sur le foie du rat.

En 1951 ADAMS, SPENCER, ROWE, MAC COLLISTER et IRISH utilisent du TRI rigoureusement pur. Après une exposition unique le seul symptôme constaté consiste en une dépression du système nerveux central avec excitation initiale et ébriété. Pour une concentration de 20.000 ppm = 108 mg/Litre la mort survient dans les pourcentages ci-après :

au bout de 5 heures sur 20 rats - 20 décès.

au bout d'une heure sur 10 rats - 1 décès.

Les survivants se remirent rapidement de leur anesthésie et n'eurent aucune séquelle. Chez certains d'entre eux on trouve une légère augmentation du poids du foie et une très légère augmentation des lipides hépatiques sans dégénérescence grasseuse.

4°) Chez la souris :

En 1941 FIESSENGER et LOEPER signalent une légère dégénérescence hépatique centrolobulaire.

HEPATO-TOXICITE CHRONIQUE EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL

CARRIEU en 1926 expérimentant sur le lapin n'observe qu'une simple congestion des capillaires hépatiques tandis que CASTEL-LINO en 1932 chez le même animal indique une dégénérescence graisseuse.

TAYLOR en 1936 - Pas de lésion chez le rat pour des concentrations inférieures à 2 ou 3 %, par contre pour des concentrations supérieures apparition d'une congestion du foie et des reins.

NUN (1938) - a) Intoxication chronique par voie digestive chez le lapin : Aucun trouble métabolique en dehors d'une urobilinurie régulière et d'une albuminurie inconstante. Histologiquement dégénérescence granuleuse et vacuolaire au niveau du foie.

b) - Intoxication chronique par voie respiratoire et digestive chez le cobaye ; L'intoxication par voie respiratoire durant 4 mois a permis de constater la prédominance des lésions rénales sur les lésions hépatiques alors que l'inverse s'observe par voie digestive.

BARRET, CUNINGHAM (1938) ont exposé des lapins et des cobayes à la concentration de 1200 ppm pendant 473 heures, et indiquent une dégénérescence très faible du foie.

FIESSINGER et LOEPER (1941). Chez la souris, l'inhalation de TRI réalise dans la zone péri-portale l'apparition de quelques cellules présentant une dégénérescence graisseuse associée à des foyers d'infiltration lymphocytaires. Légère dégénérescence centrolobulaire.

SEIFTER (1944) - a exposé des chiens durant 4 à 8 heures par jour et 5 jours par semaine à une concentration de 500 à 750 ppm de TRI.

En moins de trois semaines, une dysfonction hépatique a été révélée par des perturbations du test à la sulfobromophtaléine sodique et par le test au chloral conjugué.

L'urine contenait du chloral à l'état libre. Progressivement, les réserves de glycogène hépatique se sont épuisées et sont apparus des indices de dégénérescence hydroparenchymateuse. Il est important de souligner qu'après avoir laissé les animaux se remettre de cette intoxication, le test à la sulfobromophtaléine était normal,

l'examen microscopique n'a révélé aucun signe d'atteinte hépatique à ce stade.

ORTH et GILLEPSIE (1945). - Ils ont exposé des chiens aux vapeurs de TRI, un demi heure à 1 heure par jour plusieurs fois par semaine. Les chiens exposés 11 à 13 fois successivement, ont une dégénérescence œdémateuse et même graisseuse du foie. Sept mois plus tard, après la ponction biopsie, les chiens sont en parfaite santé, avec cependant des tests hépatiques perturbés.

CHOPIN (1950). Des cobayes sont anesthésiés une quarantaine de fois pendant 15 minutes à 3 heures, soit 50 heures au total. L'examen anatomo-pathologique donne les résultats ci après : « Le foie est légèrement congestif avec de petites thromboses portales et dans les veines centrales. La cellule hépatique est saine. On n'observe ni dégénérescence, ni hyperplasie. Les travées de REMAK sont régulières et non dissociées. Les capillaires sont normaux.

ADAMS, SPENCER, ROWE, MAC COLLISTER, IRISH (1951) - Quatre espèces animales différentes ont été soumises aux vapeurs de TRI, 7 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 6 mois. Les concentrations de TRI les plus élevées que l'on ait pu atteindre sans produire un effet nocif sur les animaux s'établissent comme suit :

Singe : 400 p.p.m.

Rat et Lapin : 200 p.p.m.

Cobaye : 100 p.p.m.

RESULTATS :

— Exposition de 3000 p.p.m. : augmentation de poids du foie sans altération histologique, sauf quelques petites vacuoles graisseuses dans le cytoplasme. Le bilan lipidique du foie est normal : lipides totaux, phospholipides, cholestérol libre et estérifié.

— Exposition de 400 p.p.m. : hépatomégalie sans lésion histologique.

Taux normaux : urée, phosphatases, lipides totaux, cholestérol.

MOSSINGER, FIORENTINI (1955). - Inhalations répétées pendant une période de 4 à 6 mois chez des chats et des cobayes. Ces animaux sont exposés quotidiennement dans une chambre expéri-

mentale de 500 litres, à une concentration de 7 mg de TRI par litre. Ils sont retirés au moment où ils présentent les premiers signes évidents de l'intoxication : démarche ébrieuse, petits spasmes de la face chez les chats, tendance à la chute.

Les séances varient de une heure et demie à deux heures par jour, échelonnées sur 4 à 6 mois. Les animaux ont été sacrifiés et l'examen histopathologique a révélé : « Foie hypertrophié constamment atteint de dégénérescence graisseuse. Il s'agit d'une hépatite stéatosante soit d'allure diffuse avec l'aspect de « foie végétal », soit d'une hépatite stéatosante zonale limitée à la zone centro-lobulaire. Les rameaux de la veine porte sont très dilatés. Malgré la durée de l'intoxication et la stéatose existante, il n'y a jamais eu de processus cirrhogène. Les reins présentent à la fois des lésions dégénératives, des glomérules et des tubes urinaires réalisant une glomérulo-néphrite.

De ces constatations il apparaît que le TRI réalise dans cette expérimentation une hépato-néphrite.

VERNE (1959). - L'expérimentation porte sur 30 rats femelles d'un poids de 200 g ; le TRI utilisé est chimiquement pur.

Résultats histochimiques et histologiques :

—Après 15 heures d'exposition à un taux de 4,6 g/heure, les cellules hépatiques renferment quelques enclaves lipidiques soudanophiles. Le glycogène décelable dans le cytoplasme existe en faible quantité.

— Après 90 heures d'exposition à un taux de 0,6 g/heure de TRI, aux images de surcharge lipidique viennent s'ajouter pour quelques cellules hépatiques une véritable stéatose avec atteinte du noyau.

En conclusion, il résulte de cet exposé que le TRI contrairement au chloroforme et au tétrachlorure de carbone, ne provoque pas de nécrose des cellules hépatiques. On voit apparaître une surcharge lipidique intracellulaire dans la région centro-lobulaire d'autant plus importante que l'action du produit est plus longue avec disparition du glycogène et raréfaction de l'acide ribonucléique cytoplasmique.

BRESSOLETTE (1962). - Des rats de race WISTAR nourris avec un régime standard sont intoxiqués par du TRI TECHNIQUE et non

par un produit pur. Les rats subissent une inhalation quotidienne, interrompue aux premiers signes de fatigue. Dans l'ensemble, les mâles âgés d'un an, pesant en moyenne 280 g ont pu résister à 30 séances d'une heure, tandis que les femelles âgées de 8 mois pesant 180 g. plus sensibles ont été intoxiquées pendant 30 séances de 30 minutes.

RESULTATS : « Les taux des substances lipidiques dans le foie du rat sont normaux : cholestérol, phospholipides, plasmalogènes (acétal-phosphatides).

Le fait dominant est bien l'influence du sexe soulignée par HARRISON et MALLOW ; alors que chez le mâle tous les paramètres sont inchangés, chez les femelles ces mêmes paramètres sont sujets à de notables fluctuations sans rapport avec une dispersion normale des résultats expérimentaux.

CHAPITRE VI

CONSIDERATIONS SUR LES MODALITES D'ACTION DES HEPATO-TOXIQUES ET DU TRI EN PARTICULIER

RAPPEL SUCCINT DES MODALITES LESIONNELLES DES HEPATO-TOXIQUES

Schématiquement les toxiques hépatiques sont classés en deux groupes :

— les Poisons minéraux qui comprennent le Phosphore, l'Ar-senic, l'Antimoine, le Sélénium, le Fluor.

— les Poisons organiques dont la gamme de toxique est plus étendue, ce sont : les solvants nitrés, le sulfure de carbone, les composés azoïques, la pyridine, l'alcool éthylique, les solvants chlorés. Ce groupe des solvants chlorés englobe lui-même le tétra-chlorure de carbone, le chloroforme, le tétrachloréthane, le dichlo-rodiphényltrichloréthane ou D.D.T. De par sa constitution le TRI ap-partient à ce dernier groupe mais n'entre pas en ligne de compte en tant qu'hépatotoxique car non considéré à l'heure actuelle comme tel par certains auteurs : DUBRISAY, HARTROFT, SCHWARZ-MANN...

Suivant les cas, ces différents toxiques énumérés ci-dessus donnent naissance à une dégénérescence graisseuse, à une nécrose, à une fibrose, à une cirrhose, ou à un cancer. Leur action patho-gène est soit immédiate, soit différée, soit associant les deux moda-lités.

Dans le cas des Hépatites Toxiques aiguës on observe une dégénérescence graisseuse et une nécrose d'étendue variable fonction de la concentration et du temps d'exposition du toxique.

Pour l'arsenic, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, on assiste à la constitution d'une nécrose centro-lobulaire. Par contre, pour la formate d'allyle, le phosphore la nécrose est périportale. Il est curieux de noter qu'un toxique donné tel que le tétrachlorure de carbone réalise chez l'animal une nécrose centro-lobulaire, et chez l'homme une nécrose bipolaire.

Tous les Toxiques du foie peuvent réaliser selon SCHWARZ-MANN des cirrhoses, mais il existe un stade où les lésions sont réversibles, c'est pourquoi il faut que l'intoxication soit suffisamment prolongée pour observer un pareil phénomène.

L'histogénèse des cirrhoses a été suivie par CACHERA et LAMOTTE, en 1950 par la technique des ponctions biopsies. Dans 86 % des cas, la cirrhose est précédée d'une stéatose, puis il y a une infiltration abondante de cellules lymphoconjonctives, enfin s'installe la cirrhose.

MODE D'ACTION DES HEPATO-TOXIQUES :

Deux mécanismes pathogéniques, bien qu'actuellement non démontrés, sont admis : le premier perturbe le métabolisme intracellulaire en agissant sur les réactions bio-énergétiques, le second mécanisme admet l'inclusion du toxique lui-même dans les protéines cellulaires et donne lieu à la formation de protéines pathologiques.

L'action d'un toxique hépatique est variée. En effet, différents paramètres entrent en jeu et modifient l'état lésionnel final.

a) L'anoxie et l'ischémie :

Il est établi écrit SCHWARZMANN « que dans les hépatites toxiques avec nécrose centro lobulaire l'ischémie et l'anoxie suffisent à elles seules à produire des lésions même si d'autres mécanismes interviennent par surcroît. »

GOLDSCHMITT et RADVIN en soumettant des animaux à une atmosphère pauvre en oxygène ont mis en évidence l'existence d'une nécrose centro lobulaire. Inversement une hyperoxygénation protège l'animal contre l'intoxication.

HIMSWORTH et GLYNN signalent qu'il est possible de provoquer des nécroses à l'aide de produits réalisant une irrigation défectueuse de l'organe (encre de chine par exemple).

Comment se comporte le TRI vis à vis de l'appareil cardiovasculaire, entraîne-t-il une vaso-dilatation ou une vaso-constriction au niveau des vaisseaux hépatiques ?

Les études faites sur l'appareil circulatoire par PARNEY et CUNNINGHAM ne font uniquement état pour de fortes concentrations de TRI que de la production d'une tachycardie et parfois d'une fibrillation ventriculaire. Chez l'animal, le chien par exemple, si l'on effectue au niveau de l'un de ses membres, une perfusion de TRI dilué dans une solution de Ringer il apparaît une vaso constriction locale.

Le TRI peut également altérer l'endothélium des capillaires provoquant des phénomènes de dégénérescence graisseuse (GASQ 1937).

b) Facteurs diététiques : les foies gras.

Le TRI comme le tétrachlorure de carbone se caractérise pour son affinité pour les graisses. Plus la surcharge graisseuse sera intense, plus la fixation du solvant sera élevée. Les régimes riches en lipides aggravent l'action de tout toxique et en particulier du tétrachlorure de carbone. Il serait intéressant de mesurer les concentrations de TRI radioactif dans les foies de teneur lipidique variable et d'étudier les courbes d'élimination correspondantes.

c) Troubles de la glycorégulation :

GOLDSMITH 1937 a démontré que la capacité du foie à s'opposer aux agressions toxiques dépend de sa teneur en glycogène. Le chloroforme, l'éther mobilisent le glycogène de façon importante comme le traduit l'hyperglycémie concomitante.

HADFIELD et HEWER pratiquent des glycémies avant et après l'analgésie au TRILENE. Ils constatent une hypoglycémie légère dans les 2 heures qui suivent.

Des observations recueillies dans le premier chapitre de cet exposé nous ne relevons pas de variations intéressantes de la glycémie. Le TRI ne semble pas mobiliser le glycogène.

d) Les régimes déséquilibrés :

Les régimes déséquilibrés aggravent l'action des toxiques hépatiques. Une fragilité accrue de l'hépatocyte est indiquée lorsqu'une carence en méthionine, en α tocophérol et en cystine est réalisée.

LES ASSOCIATIONS TOXIQUES :

En sus du problème déjà envisagé de la pureté du TRI, d'autres toxiques peuvent être utilisés simultanément : benzène, toluène, tétrachlorure de carbone, etc... et l'on peut alors définir la participation toxique exacte dévolue à chacun d'eux. N'existerait-il pas une synergie d'action entre différents toxiques ?

De nos jours nous devons tenir compte de plus en plus des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. Certains médicaments réalisent des hépatites cytolytiques pseudo-virales avec une phase préictérique de quelques jours caractérisée par une asthénie, une anorexie, des nausées et des vomissements. Seul caractère négatif, la fièvre est dans la majorité des cas absente. La difficulté de diagnostic peut être rehaussée par l'intrication d'un état de sensibilisation préalable réalisée par exemple par des hépatites virales anictériques ou par les différents états morbides qui entraînent une baisse de résistance générale de l'organisme.

Nous rappellerons le terme de CATAPHYLAXIE créé par FIESSENGER : alors qu'une première intoxication est apparemment bénigne, une nouvelle intoxication agissant par un phénomène de sommation est responsable d'une atteinte hépatique grave.

TRI ET ALCOOL ETHYLIQUE :

Nous avons réservé un paragraphe particulier à cette association toxique du fait de la fréquence de l'alcoolisme.

« Aucune expérience n'a permis d'établir avec certitude la toxicité de l'alcool pour le foie chez l'animal. Ce dernier peut absorber sans conséquences fâcheuses des quantités d'alcool qui, compte tenu de son poids et de la quantité globale ingérée, sont infiniment plus élevés à celles de nos grands alcooliques. »

BEST et ses collaborateurs soumettent 2 groupes d'animaux carencés en méthionine et choline ; l'un a un régime contenant de l'alcool, l'autre a un régime riche en glucose. Dans les 2 cas les quantités attribuées sont en quantités isocaloriques.

Ils concluent que dans ces conditions l'alcool n'est pas plus toxique que la glucose.

KLATSKIN, GEWIN et KREHL confirment les travaux de BEST. Ils n'observent ni stéatose, ni cirrhose chez les animaux soumis à

un régime riche en alcool éthylique. Après 180 jours, la teneur du foie en graisses dosées chimiquement n'était pas sensiblement modifiée.

Il est probable que le Métabolisme de l'alcool ne suit pas les mêmes étapes biologiques chez l'animal et chez l'homme.

DESOILLE et PINCHON pratiquant une intoxication expérimentale aiguë par le TRI chez le lapin font état d'effets aggravants de l'intoxication éthylique chronique associée. Cette démonstration est fondée sur les données de l'E.E.G. Chez l'homme l'alcool serait un obstacle au déroulement du métabolisme du TRI ; l'oxydation de ce solvant serait freinée par la présence d'alcool éthylique qui entraîne une dépense enzymatique accrue.

BARDODEJ et ses collaborateurs pensent que le TRI et l'alcool éthylique subissent dans l'organisme des transformations semblables ; les oxydations nécessitent un apport supplémentaire d'enzymes et de Vitamine B1. C'est pourquoi lorsque ces deux corps sont en présence leurs métabolismes se gênent réciproquement et en particulier l'absence d'oxydation complète entraîne une accumulation de radicaux acétaldéhydes qui réalisent des troubles du métabolisme de l'acétylcholine en particulier. De l'action conjuguée du TRI et de l'alcool les auteurs tirent les conclusions suivantes :

— L'absorption d'alcool par les travailleurs soumis au TRI abaisse le seuil d'apparition des signes cliniques d'intoxication.

— Ces deux toxiques sont hépatotropes.

— L'alcoolisme chronique est une contrindication au travail en milieu utilisant le TRI.

Quelles déductions pratiques pouvons-nous tirer de cela ?

Théoriquement, le problème est aisé en conseillant de soustraire tout alcoolique chronique d'un travail où la manipulation du TRI est effectuée.

Mais, compte tenu de la fréquence de l'alcoolisme, la discrimination est délicate. Par ailleurs, il n'existe aucun critère absolu permettant d'affirmer un état alcoolique chronique et ce jusqu'au moment où apparaîtront les manifestations cliniques bien connues mais de survenue relativement tardive.

En conclusion, au point de vue prophylactique individuel on ne peut que conseiller d'éliminer lors de la visite d'embauche tous les sujets ayant des tares viscérales ainsi que ceux présentant une insuffisance hépatique confirmée.

CHAPITRE VII

ETUDE DU TAUX DES TRANSAMINASES SERIQUES CHEZ LE RAT INTOXIQUE PAR LE TRICHLORETHYLENE

Dans cette expérimentation nous avons essayé de déterminer s'il existait chez le rat intoxiqué par le TRI un Syndrome de cytolise hépatique au cours d'intoxications aiguës répétées. Pour cela, nous avons pratiqué des dosages des TRANSAMINASES SERIQUES (SGOT, SGPT).

Il est actuellement admis que l'exploration des fonctions enzymatiques peut rendre possible l'existence de l'état de souffrance de la cellule hépatique.

La recherche du taux des transaminases sériques est d'un intérêt certain dans le dépistage d'une atteinte hépatique toxique, l'augmentation des transaminases étant perceptible bien avant l'apparition des signes d'atteinte hépatique tant subjectifs que cliniques.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

a) Matériel

Le TRI utilisé pour l'expérimentation est un produit chimiquement pur : la vérification en a été faite par chromatographie en phase gazeuse.

Nous avons utilisé des rats blancs adultes, de sexe mâle, de poids moyen égal à 180 g ; ces animaux ont été nourris avec un régime standard (aliment composé complet vitaminé A et D, du pain et du maïs).

Cette expérimentation a porté sur 60 rats blancs.

b) Méthodes.

Les rats sont placés dans une cage en verre hermétique dont le volume est de cent litre. A l'intérieur de la cage on a placé sur un support élevé une boîte de PETRI contenant 20 cc de TRI pur. L'évaporation du toxique donne naissance à des vapeurs qui tombent sur le plancher de la cage. Au bout de 20 minutes les rats présentent des signes d'agitation. Ils sont retirés de la cage au bout de 40 à 50 minutes alors qu'ils présentent des signes d'intoxication aiguë ; convulsions et perte de connaissance. Les rats sont alors remis à l'air libre. Ces intoxications aiguës sont répétées, en moyenne, on pratique 5 à 6 intoxications journalières par semaine. A la fin de la dernière intoxication les rats sont décapités ; sur le sang recueilli on détermine le taux des transaminases sériques. Des rats témoins pris dans un même lot de rats sont placés durant la même période dans les mêmes cages d'élevage.

RESULTATS

— SERIE N° 1 : 6 séances d'intoxications quotidiennes de 45 minutes.

Volume moyen de TRI évaporé par jour 4 cc.

Taux moyen des Transaminases :

SGOT	198 U
SGPT	52 U

— SERIE N° 2 : 13 séances d'intoxication quotidienne de 40 minutes en moyenne.

Volume moyen de TRI évaporé par séance 4,9 cc.

Taux moyen des Transaminases :

SGOT	152 U
SGPT	21 U

— SERIE N° 3 : 20 séances d'intoxication quotidienne de 50 minutes en moyenne.

Volume moyen de TRI évaporé par séance 5,5 cc.

Taux moyen des Transaminases :

SGOT	220 U
SGPT	54 U

— SERIE N° 4 : 22 séances d'intoxication quotidienne de 50 minutes en moyenne.

Volume moyen de TRI évaporé par séance 5,5 cc.

Taux moyen des Transaminases :

SGOT	233 U
SGPT	53 U

— SERIE N° 5 : 22 séances d'intoxication quotidienne de 50 minutes en moyenne.

Volume moyen de TRI évaporé par séance 6,5 cc.

Taux moyen des Transaminases :

SGOT 141 U

SGPT 51 U

— SERIE N° 6 : 25 séances d'intoxication quotidienne de 50 minutes en moyenne.

Volume moyen de TRI évaporé par séance 5,5 cc.

Taux moyen des Transaminases :

SGOT 248 U

SGPT 55 U

— SERIE N° 7 : 26 séances d'intoxication quotidienne de 50 minutes en moyenne.

Volume moyen de TRI évaporé par séance 5,5 cc.

Taux moyen des Transaminases :

SGOT 327 U

SGPT 64 U

Nota : Les taux moyens des transaminases sériques chez les rats TEMOINS sont :

SGOT 160 U

SGPT 50 U

Les taux des Transaminases sériques sont exprimés en Unités KIT-Mérieux.

INTOXICATION PAR INGESTION

La seconde partie de l'expérimentation a consisté à pratiquer une intoxication par ingestion journalière de TRI chez le rat.

Les rats intoxiqués ont été sacrifiés après 13 séances d'ingestion à raison de 0,17 cc de TRI par animal et par jour.

Taux moyen des transaminases chez les rats INTOXIQUEES :

SGOT 300 U

SGPT 119 U

Taux moyen des Transaminases chez les rats TEMOINS :

SGOT 156 U

SGPT 101 U

DISCUSSION

Le dosage des Transaminases sériques ne montre pas de différence significatives par comparaison des taux obtenus chez les rats intoxiqués avec les taux relevés chez les rats témoins.

Il faut toutefois signaler que dans 2 groupes de rats intoxiqués (Série N° 7 d'intoxication par inhalation et la série de rats intoxiqués par ingestion) les taux des transaminases glutamique oxalacétique

sont un peu élevés : des causes d'erreur expérimentales expliqueraient peut être ces variations.

Des réserves peuvent être faites sur ces résultats puisque la signification d'une hypertransaminasémie n'est pas encore pleinement définie quant à son étiologie même. Par ailleurs toute lésion hépatique s'accompagne instantanément de réactions de régénération qui interférant avec les réactions de nécrose donnent somme toute un résultat qui n'est qu'une moyenne entre les deux.

Du fait d'un métabolisme différent chez l'animal et chez l'homme il nous est impossible s'établir une extrapolation de l'un à l'autre.

En sus de l'étude des perturbations des transaminases sériques, l'exploration fonctionnelle devrait être complétée par l'étude de l'aldolase, de la déshydrogénase isocitrique, de l'ornithine carbamyl transférase qui a l'avantage de déceler les cytolyses hépatiques à petit débit.

CONCLUSIONS

1) — La toxicité du TRI pour le foie a donné lieu à des interprétations divergentes. La littérature médicale apporte plusieurs observations assez impressionnantes d'hépatites ou d'hépatonéphrites imputées à ce solvant. L'expérimentation a permis parfois des constatations en faveur de l'hépatotoxicité.

Histologiquement au cours de l'intoxication aiguë des altérations hépatiques de nature variable ont pu être observées s'échelonnant de la simple congestion œdémateuse à la nécrose centrolobulaire.

Mais en regard de ces quelques faits positifs, il faut placer les très nombreux faits négatifs cliniques ou expérimentaux.

Nous avons fait une analyse de cette bibliographie.

2) — Nous apportons une contribution personnelle modeste à ce problème :

- Deux observations cliniques d'intoxication par le TRI recueillies dans le Service du Professeur TRAEGER à l'Hôpital de l'Antiquaille de LYON.
- L'étude d'un groupe d'ouvriers exposés de façon certaine et prolongée aux vapeurs de TRI. (Observation n° 38).
- L'observation expérimentale de 60 rats inhalant des vapeurs de TRI jusqu'à production d'une Intoxication aiguë traduite par des signes nerveux. On a cherché à mettre en évidence une souffrance hépatique au moyen du dosage des transaminases sériques (SGOT, SGPT). Ces deux dernières investigations ont donné l'une et l'autre un résultat négatif.

3) — Il faut donc conclure que le TRI conformément aux idées reçues ne provoque pas habituellement de dommages hépatiques décelables, ni de façon aiguë et transitoire, ni à long terme.

Compte tenu de l'emploi massif du TRI dans l'industrie, la fréquence des accidents hépatiques répertoriés est peu élevée.

Le TRI mérite de conserver sa réputation de faible toxicité et d'excellente maniabilité qui l'oppose aux autres hydrocarbures chlorés (tétrachlorure de carbone, dérivés chlorés de l'éthane) et aux autres solvants.

4) — Cependant les discordances signalées ci-dessus, notamment les faits cliniques rapportés dans la littérature médicale demeurent. Les principales explications que l'on peut suggérer sont au nombre de trois :

- a) existence d'impuretés d'origines variées dans le solvant incriminé,
- b) prédisposition de certains individus. Bien que cette explication soit actuellement hypothétique, le terrain semble jouer un rôle prépondérant. Des microdoses peuvent donner chez des sujets présentant une susceptibilité individuelle, des réactions d'insuffisance hépatique.
- c) Le rôle de facteurs associés ou favorisants, parmi lesquels l'alcoolisme chronique et la gravidité sont les mieux démontrés.

5) — Le rôle d'une infection virale latente peut aussi être envisagé ; il mériterait d'être abordé dans des études ultérieures.

Vu : Le Doyen
J.-F. CIER

Le Président de la Thèse :
Pr. BOURRET

Vu et permis d'imprimer :
LYON, le 28 Novembre 1963

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS (E.M.), SPENCER (H.C.), ROWE (V.R.), MAC COLLISTER (D.D.), IRISH. — Etude expérimentale de la toxicité du trichloréthylène. — (Archives of Ind. Hyg. and Occupational Med., 1951-7-481).
- AHLMARK (A), FORSSMAN (S). — Evaluation de l'exposition au trichloréthylène par la teneur des urines en acide trichloracétique. — (Archives of Ind Hyg. and Occupational Med., 1951-3-386).
- AHLMARK (A), FORSSMAN (S). — (Archives des Maladies Professionnelles, 1948-9-595).
- ALBAHARY (C), GUYOT JEANNIN (C), FLAISLER (A), THIAUCOURT (P.). — (Archives des Maladies Professionnelles, 1959-20-425).
- ALBERNY (M). — Contribution à l'étude de l'intoxication par ingestion de trichloréthylène. — (Thèse Toulouse, 1955, N° 115).
- ARMSTRONG (D.M.). — Répartition des lésions hépatiques surtout après anesthésie au trichloréthylène. — (Anesthésia, Avril 1957, 45).
- BARDODEJ (Z.) — Le Problème du trichloréthylène en Médecine du Travail. — (Archives Ind. Health: 1956-13-581-592).
- BARRETT (H.M.), JOHNSTON (J.H.). — Le sort du trichloréthylène dans l'organisme. — (J. Biol. Chem., 1939-127-765).
- BARSOUM (G.S.) et SAAD (T.). — Toxicité des dérivés chlorés. — (Quart. J. Pharmacie, 1934-7-205).
- BARTHE (J.). — L'intoxication par le trichloréthylène. — (Thèse Paris, 1959, N° 951).
- BARTONICEK (V). — Métabolisme et excrétion du trichloréthylène après inhalation chez l'être humain. — (British Journal of Industrial Médecine, Avril 1962-19-134-141).
- BECARD (C.H.). — Contribution à l'étude de l'intoxication aiguë par ingestion de trichloréthylène. — (Thèse Paris, 1955, N° 827).
- BERRE et CURRET. — Intoxication mortelle par ingestion de trichloréthylène. — (Le Médecin d'Usine, Mai 1953, N° 5).
- BEST, HARTROFT, LUCAS. — (Brit. Med. Journ. 1949-2-1001-1006).

- BRESSOLLETTE (M.H.) — L'intoxication expérimentale par le trichloréthylène, ses manifestations au niveau des lipides hépatiques du rat. (Thèse Clermont-Ferrand, 1961, N° 6).
- BRITTAİN (C.J.C.). — Trilene as an anæsthesia in neuro surgery. — (Cur. Res. Anes. Analg. 1948-27-3-145).
- BROWNING (E.). — Toxicité des solvants organiques industriels. — (Medical Research Council. London 1953).
- BUTLER (T.C.). — Métabolisme du trichloréthylène. — (Fed. Proc. 1949-8-278).
- CARRIE (P.A.), PERRAULT (M.), BOURDIN (J.). — Hépatonéphrite aigue mortelle. — (Soc. Méd. Hop. de Paris, Novembre 1941) ; (Arch. Maladies professionnelles, 1941-3-145).
- CASTELLINO (N.). — Le trichloréthylène. — (Folia Medica Napoli. 1932-18-415).
- CHOPIN (J.). — A propos du trichloréthylène en anesthésie. — (Thèse Paris 1950, N° 921).
- CHRISTIAENS, MARCHAND-ALPHANT, DELECOUR, FONTAINE — Hépatonéphrites toxiques Profes. — (Revue Internationale d'Hépatologie, 1953 N° 6, t. 3).
- COTTER (L.H.). — Intoxication au trichloréthylène — (Arch. Industrial Hyg. and Occup. Medicine. 1950-3-319-322).
- CREYX (M.), LENG-LEVY (J.), DAVID-CHAUSSE (J.), MALINEAU (R.). — Deux cas d'intoxication accidentelle par le trichloréthylène. — (Arch. Maladies Professionnelles, 1952-13-366).
- CROSNIER, RICHET, LISSAC. — (Revue du Praticien 1959 p. 594).
- DELECOUR (M.R.). — Utilisation du trichloréthylène en obstétrique. — (Thèse Lille, 1951, N° 31).
- DEMANGE, MORETTI, BALLAN. — Dosage de l'ornithine carbamyl transférase du sérum. — (Presse médicale, 1962, 1032).
- DEROBERTE (L.), CABY, HADENGUE, MARTIN (R.), PRADUT (J.). — Hépatonéphrite mortelle due au trichloréthylène. — (Annales de Médecine légale, 1952-32-282).
- DERVILLEE (P.M.), NUN, CASTET. — Toxicité du trichloréthylène. — (Archives Maladies Professionnelles, 1938, p. 544).
- DESOILLE, PINCHON. — (Arch. Maladies Professionnelles. 1962, tome 23, N° 10-11, p. (5-18).
- DUBRISAY (J.), DARNIS (F.). — (Path. Brol. 1959-7-1571).
- DUVOIR (M.), PAUL, GRIFFON (H.), DEROBERT (L.) et TRUFFERT (L.). — Intoxication mortelle par le trichloréthylène. — (Annales de Médecine Légale, 1942-22-170).
- ELAM (J.). — Trichlor in anæsthesia. — (Lancet, 12 Septembre 1942-2-308).

- FABRE (R.), TRUHAUT (R.), BERNUCHON (J.), LAHAM (S.), LOISILLIER (F.), PE-
RON. — Cinq années de recherches sur les solvants de remplacement du
benzène. — (Institut National de Sécurité, Paris, 1955).
- FIESSENGER (N.) et LOEPER (C.). — Hépatites toxiques par le trichloréthylène.
— (Soc. Méd. Hôp. de Paris, Novembre 1941) ; (Archives Maladies Profes-
sionnelles, 1941-3-296).
- GASQ (M.). — Etude des solvants chlorés. — (Thèse Bordeaux, 1936).
- GERMAIN (A.) et MARTY (J.). — Hépto-néphrite aiguë mortelle. — (Soc. Méd.
Hôp. Paris, 1947-34-35-1044).
- GIACOMINI (J.G.) — Contribution à l'étude des intoxications aiguës par ingestion
de trichloréthylène. — (Thèse, Paris, 1963, N° 278).
- GONZALES. — (Legal Medicine Pathology and Toxicology, 1954, 892).
- GRABER (H.). — Intoxication par ingestion de trichloréthylène. — (Deutsch. Zeit.
Für Gerante Gericht Med. 1950, 40, 88).
- GRANDJEAN (E.), MUNCHINGER (R.). — British J. Ind. Med. 1955-12-131.
- GRINDEFER (M.). — Thèse, Paris, 1937.
- GRISLER (R.), GALLINA (R.). — Il triclороэтилène. — (Med. Lav. 1956-47-240).
- GUYOT, JEANNIN (C.), VAN STEENKISTE (Mme J.). — Arch. Maladies Profession-
nelles, 1958-19-489).
- HARTROFT (W.S.) — Experimental Hepatic Injury. (1956, Lippincot Cie, Ed. London
4, 92).
- HEWER (CL.). — Tri as an inhalation anaesthesia. — (Ecrit. Med. J. 1941, 327-330).
- JAMES (W.F.). — Fatal addiction to trichlorethylene. — (Brit. Journal of Industrial
Med. 1963, 20-47).
- JANS (M.). — Rôle de l'alcoolisme chronique dans les séquelles d'intoxication aiguë
par le trichloréthylène. — (Thèse Paris, 1962, N° 472).
- JOACHIMOGLU (G.). — Pharmacologie der trichlorethylene. — (Berlin, KLIN Wo-
chensch, 1921-58-147).
- KATAYAMA (J.). — (Sci. Labour., 1958-34-79).
- KLATSKIN, GÉWIN, KREHL, — (Yale J. Biol. and Med. 1951-23-317).
- KLEINFELD (M.), TABERSHAW (I.R.) — (Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1954-10-134).
- LACHNITT (V.), BRICHTA (G.) — Effets toxiques du TRI sur le foie. — (Zentral.
Arbeitsmed. Dtsch. 1958-8-56).
- LACHNITT, RANKL. — Die chronis Tri Vergiftung. — (Dtsch of Unfallmed und
Berufskrankh. 1950-43-334).

- LECHELLE (P.), VIALARD (S.), PETITCOLOT. — Hépatonéphrite par ingestion de trichloréthylène. — (Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1945-61-242).
- MARTY, RENIER, MORAND, ILLES, BOUVET. — Hépatonéphrite grave par inhalation de trichloréthylène. — (Soc. Med. Hôp. Paris, 1955, p. 1232).
- MATRUCHOT (D.). — Etude expérimentale des solvants volatils. — (Thèse Paris 1937).
- MATRUCHOT (D.). — Un cas d'ingestion de trichloréthylène. — (Arch. Maladies Professionnelles, 1945-6-396).
- MERVILLE (A.), MARCHAND-ALPHANT (M.). — Intoxication mortelle par le trichloréthylène. — (Annales de Médecine légale. Novembre 1943-23-167).
- MOSSINGER (M.), FIORENTINI (H.). — Annales Médecine Légale, 1955-35-40.
- ORTH et GILLEPSIE. — A Further study of tri anaesthesia. — (Brit. Journ. Anesth. 1945-19-161).
- OSTLERE (G.). — Le rôle du trichloréthylène en anesthésie générale. — (Brit. Med. Journ., Janvier 1948, p. 195).
- PARMEGGIANI (L.). — Observation clinique d'un cas d'intoxication chronique. — (Medic. Lav. 1956-47-639).
- PECQUEUR-VEYRIES (M.J.). — Contribution à l'étude des anuries attribuées au trichloréthylène. (Thèse, Paris, 1960, N° 10).
- PERRET (J.). — La recherche de l'acide trichloracétique dans les urines de sujets exposés au trichloréthylène. — (Arch. maladies Profes. 1963-24-676 à 678).
- PIEDELIEVRE (R.), GRIFFON (H.), DEROBERT (L.). — Intoxication mortelle par le trichloréthylène. — (Annales de Médecine légale, 1943-23-43).
- POWELL (J.F.). — Elimination et métabolisme du trichloréthylène. — (Brit. J. Ind. Medicine, 1945-2-142).
- RAVINA (A.), PESTEL (M.), TROCME (Y.), TCHERDAKOFF (P.). — Intoxications aiguës par ingestion. — (Presse Médicale, Octobre 1954-32-577).
- ROCHE (L.), LEJEUNE (E.), RIFFAT (G.). — L'intoxication aiguë par le trichloréthylène. — (Annales Médecine légale, 1958-38-356). — Lyon Médical, 1958, N° 46, p. 769, 784).
- ROSENMUND (H.). — Investigations into effects of exposure to trichlorethylene in mechanical engineering. — (Brit. J. Indust. Med. 1955, p. 131-142).
- ROWE (V.R.), MAC COLLISTER (D.D.), SPENCER, ADAM, IRISH. — Toxicité des vapeurs de Tétrachloréthylène pour l'homme et les animaux. — (Arch. Ind. Hyg. and Occup. Medic. Juin 1952, 5, 566, 579).
- SAVICEVIC (M.) and KENDA-JELICIC (D.). — Recueil des travaux du 11ème Congrès international de Médecine du Travail. — (Helsinki 1957, 259).

- SCHWARZMANN (V.). — Hépatites toxiques expérimentales. — (Revue internationale d'hépatologie, 1957, 7, 387).
- SEIFTER (J.). — Toxicologie expérimentale du trichloréthylène. — J. Ind. Hyg. 1944-26-250).
- SOMMER (M.) et TARTRAIS (J.). — Hépatonéphrite mortelle par inhalation de trichloréthylène. (Archives Maladies Professionnelles, 1953-14-515).
- SOUCEK (B.), TEISSINGER (J.), PAVELKOWA (E.). — Absorption et élimination du trichloréthylène chez l'homme. — (Archives Hygiène industrielle, Novembre 1952, 461).
- SOUČEK (B.), VLACHOVA (D.). — Métabolites du trichloréthylène excrétés dans l'urine chez l'homme. — (Pracovní Lékarství II, 457-461, 1959).
- STÜBER (K.). — Intoxication par le trichloréthylène. — (Arch. Gewerbepath und Gewerbehygiene, 1931-2-398).
- TARRAGANO (H.). — Contribution à l'étude des intoxication aiguës par le trichloréthylène. — (Thèse Paris, 1958, N° 235).
- TARSITANO (F.). — Atrofia giallo-rossa subacuta del fegato da tri. — (Folia Medica, Juin 1954, 6, 502).
- TAYLOR (H.). — Propriétés physiologiques du trichloréthylène. — (J. Indust. Hyg. Toxic., 1936-18-175).
- THURESSON (F.). — Intoxication mortelle par le trichloréthylène. — (Samme Vergiftes, 1942-12-81).
- URHY (P.), NEEL (J.L.) — (Semaine des Hôpitaux, mars 1948, N° 18, 569).
- VALLAUD (A.), RAYMOND (V.), SALMON (P.). — Les solvants chlorés et l'hygiène industrielle. — (Inst. Nation. de Sécurité, 1956).
- VALLEE, LECLERC (J.). — Intoxication par le trichloréthylène. — (Ann. Med. Lég. 1935-15-10).
- VERNE, CECCALDI. — (Path. Biol. 1959-7-2311).
- VIALE (D.). — Contribution à l'étude du trichloréthylène en anesthésie neuro-chirurgicale. — (Thèse Paris, 1957, N° 29).
- WILLIAMS. — The toxicity of trichloroethylene. — (Journal of Occupation. Medicine. Octobre 1959, N° 10).

TABLE DES MATIERES

Introduction	17
CHAPITRE I	
Le Trichloréthylène	21
CHAPITRE II	
Le Métabolisme du trichloréthylène	23
CHAPITRE III	
Hépatotoxicité aiguë du trichloréthylène chez l'homme	29
Généralités sur la notion d'une hépatotoxicité aiguë	29
Hépatotoxicité aiguë par inhalation de trichloréthylène chez l'homme	30
Hépatotoxicité aiguë par ingestion de trichloréthylène chez l'homme	40
CHAPITRE IV	
Hépatotoxicité chronique du trichloréthylène chez l'homme	45
CHAPITRE V	
Hépatotoxicité expérimentale du trichloréthylène chez l'animal	51
CHAPITRE VI	
Considérations sur les modalités d'action des hépatotoxiques et du TRI en particulier	61
CHAPITRE VII	
Etude du taux des transaminases sériques chez le rat intoxiqué par le trichloréthylène	67
Conclusions	71
Bibliographie	73

